

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

EP05/00960



REC'D 11 FEB 2005

WIPO

PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung****Aktenzeichen:**

10 2004 006 325.7

Anmeldetag:

10. Februar 2004

Anmelder/Inhaber:

Bayer HealthCare AG, 51378 Leverkusen/DE

Bezeichnung:Tetrahydrobenzo[d]azepin-2-on-Derivate und ihre
Verwendung**IPC:**

C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 21. Dezember 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Stemme
Stemme

Tetrahydrobenzo[d]azepin-2-on-Derivate und ihre Verwendung

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue Tetrahydrobenzo[d]azepin-2-on-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vorzugsweise zur Behandlung und/oder Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Dyslipidämien, Arteriosklerose, Restenose und Ischämien.

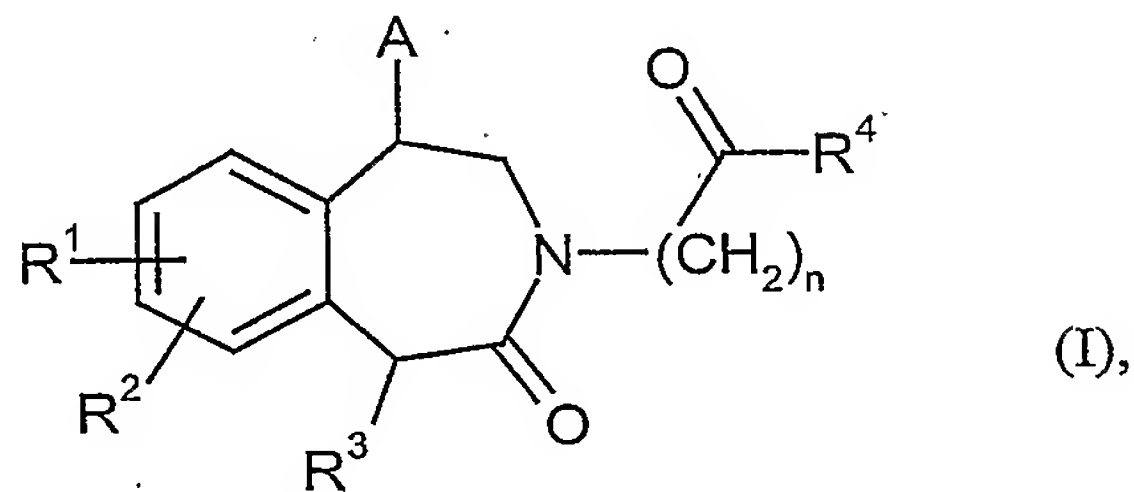
Eine Vielzahl epidemiologischer Studien hat einen ursächlichen Zusammenhang zwischen Dyslipidämien und kardiovaskulären Erkrankungen gezeigt. Isoliert erhöhtes Plasma-Cholesterin ist einer der größten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen wie beispielsweise Arteriosklerose. Dies betrifft sowohl eine isolierte Hypercholesterinämie als auch Hypercholesterinämien kombiniert mit z.B. erhöhten Plasma-Triglyceriden oder niedrigem Plasma-HDL-Cholesterin. Substanzen, welche Cholesterin- oder kombiniert Cholesterin- und Triglycerid-senkend wirken, sollten sich daher zur Behandlung und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen eignen.

Es wurde bereits gezeigt, dass Squalen-Synthase-Inhibitoren im Tiermodell Plasma-Cholesterin und -Triglyceride senken. Squalen-Synthase (EC 2.5.1.21) katalysiert die reduktive Kondensation von Farnesylpyrophosphat zu Squalen. Dies ist ein entscheidender Schritt in der Cholesterin-Biosynthese. Während Farnesylpyrophosphat und Vorläufer auch für andere zelluläre Stoffwechselwege und -Reaktionen von Bedeutung sind, dient Squalen ausschließlich als Vorläufer für Cholesterin. Eine Hemmung der Squalen-Synthase führt somit direkt zur Reduktion der Cholesterin-Biosynthese und damit zur Absenkung der Plasma-Cholesterin-Spiegel. Zusätzlich wurde gezeigt, dass Squalen-Synthase-Inhibitoren auch Plasma-Triglycerid-Spiegel reduzieren. Inhibitoren der Squalen-Synthase könnten somit zur Behandlung und/oder Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, wie beispielsweise Dyslipidämien, Arteriosklerose, Ischämie/Reperfusion, Restenose und arterielle Entzündungen, eingesetzt werden [vgl. z.B. *Eur. Heart J.* 19 (Suppl. A), A2-A11 (1998); *Prog. Med. Chem.* 33, 331-378 (1996); *Europ. J. Pharm.* 431, 345-352 (2001)].

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war die Bereitstellung neuer Verbindungen, die als Squalen-Synthase-Inhibitoren zur Behandlung und/oder Prävention insbesondere kardiovaskulärer Erkrankungen eingesetzt werden können.

In WO 02/057258 werden Tetrahydrobenzo[d]azepin-2-on-Derivate als Farnesyltransferase-Inhibitoren zur Behandlung von Krebserkrankungen, Restenose und Neurofibromatose beschrieben.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Verbindungen der allgemeinen Formel (I)

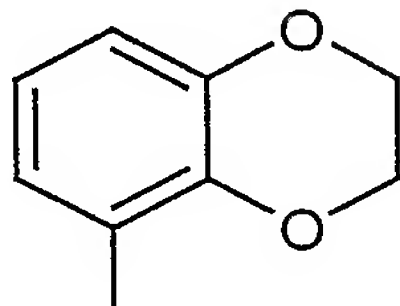


in welcher

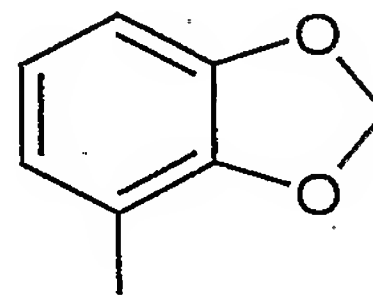
A für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, welche jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können,

oder

für eine Gruppe der Formel



oder



steht,

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy stehen,

R³ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkinyl, welche jeweils durch Phenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Hydroxy oder Amino substituiert sein können, steht,

und

R⁴ für eine Gruppe der Formel -OR⁷ oder -NR⁸R⁹ steht, worin

R⁷ Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₈)-Cycloalkyl, die durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe

Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl substituiert sein können, bedeuten

oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 8-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N-R¹⁰, O, S, SO oder SO₂ enthalten und durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Oxo, Amino, (C₁-C₆)-Alkyl, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann, bilden, worin

(C₁-C₆)-Alkyl seinerseits durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₆)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann

und

R¹⁰ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Acyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Erfindungsgemäße Verbindungen sind die Verbindungen der Formel (I) und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, die von Formel (I) umfassten Verbindungen der nachfolgend genannten Formeln und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze sowie die von Formel (I) umfassten, nachfolgend als Ausführungsbeispiele genannten Verbindungen und deren Salze, Solvate und Solvate der Salze, soweit es sich bei den von Formel (I) umfassten, nachfolgend genannten Verbindungen nicht bereits um Salze, Solvate und Solvate der Salze handelt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in Abhängigkeit von ihrer Struktur in stereoisomeren Formen (Enantiomere, Diastereomere) existieren. Die Erfindung umfasst deshalb die Enantiomeren oder Diastereomeren und ihre jeweiligen Mischungen. Aus solchen Mischungen von Enantiomeren und/oder Diastereomeren lassen sich die stereoisomeren einheitlichen Bestandteile in bekannter Weise isolieren.

Sofern die erfindungsgemäßen Verbindungen in tautomeren Formen vorkommen können, umfasst die vorliegende Erfindung sämtliche tautomere Formen.

Als Salze sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen bevorzugt. Umfasst sind auch Salze, die für pharmazeutische Anwendungen selbst nicht geeignet sind, jedoch beispielsweise für die Isolierung oder Reinigung der erfindungsgemäßen Verbindungen verwendet werden können.

- 5 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen Säureadditionssalze von Mineralsäuren, Carbonsäuren und Sulfonsäuren, z.B. Salze der Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Trifluoressigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Äpfelsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Benzoessäure.

- 10 Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen umfassen auch Salze üblicher Basen, wie beispielhaft und vorzugsweise Alkalimetallsalze (z.B. Natrium- und Kaliumsalze), Erdalkalisalze (z.B. Calcium- und Magnesiumsalze) und Ammoniumsalze, abgeleitet von Ammoniak oder organischen Aminen mit 1 bis 16 C-Atomen, wie beispielhaft und vorzugsweise
- 15 Ethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Ethyldiisopropylamin, Monoethanolamin, Diethanolamin, Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Prokain, Dibenzylamin, N-Methylmorpholin, Arginin, Lysin, Ethylendiamin und N-Methylpiperidin.

- Als Solvate werden im Rahmen der Erfindung solche Formen der erfindungsgemäßen Verbindungen bezeichnet, welche in festem oder flüssigem Zustand durch Koordination mit Lösungsmittelmolekülen einen Komplex bilden. Hydrate sind eine spezielle Form der Solvate, bei denen
- 20 die Koordination mit Wasser erfolgt. Als Solvate sind im Rahmen der vorliegenden Erfindung Hydrate bevorzugt.

- Außerdem umfasst die vorliegende Erfindung auch Prodrugs der erfindungsgemäßen Verbindungen. Der Begriff "Prodrugs" umfasst Verbindungen, welche selbst biologisch aktiv oder inaktiv
- 25 sein können, jedoch während ihrer Verweilzeit im Körper zu erfindungsgemäßen Verbindungen umgesetzt werden (beispielsweise metabolisch oder hydrolytisch).

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten, soweit nicht anders spezifiziert, die folgende Bedeutung:

- (C₁-C₈)-Alkyl, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 8, 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Besonders bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoff-
- 30

atomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, iso-Butyl, sec.-Butyl, tert.-Butyl, 1-Ethylpropyl, n-Pentyl und n-Hexyl.

5 (C₂-C₈)-Alkenyl und (C₂-C₆)-Alkenyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkenylrest mit 2 bis 8 bzw. 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkenylrest mit 2 bis 6, besonders bevorzugt mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Vinyl, Allyl, Isopropenyl, n-But-2-en-1-yl und 2-Methyl-2-propen-1-yl.

10 (C₂-C₈)-Alkynyl steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkynylrest mit 2 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkynylrest mit 2 bis 6, besonders bevorzugt mit 2 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Ethinyl, n-Prop-2-in-1-yl und n-But-2-in-1-yl.

15 (C₃-C₈)-Cycloalkyl und (C₃-C₆)-Cycloalkyl stehen im Rahmen der Erfindung für eine monocyclische Cycloalkylgruppe mit 3 bis 8 bzw. 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein Cycloalkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl und Cycloheptyl.

(C₆-C₁₀)-Aryl steht im Rahmen der Erfindung für einen aromatischen Rest mit vorzugsweise 6 bis 10 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Arylreste sind Phenyl und Naphthyl.

20 (C₁-C₆)-Alkoxy und (C₁-C₄)-Alkoxy stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxyrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxy, Ethoxy, n-Propoxy, Isopropoxy und tert.-Butoxy.

25 (C₁-C₆)-Alkoxy-carbonyl und (C₁-C₄)-Alkoxy-carbonyl stehen im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkoxyrest mit 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der über eine Carbonylgruppe verknüpft ist. Bevorzugt ist ein geradkettiger oder verzweigter Alkoxy-carbonylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen in der Alkoxy-Gruppe. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, n-Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl und tert.-Butoxycarbonyl.

30 Mono- oder Di-(C₁-C₆)-alkylaminocarbonyl bzw. Mono- oder Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl stehen im Rahmen der Erfindung für eine Amino-Gruppe, die über eine Carbonylgruppe verknüpft ist und die einen geradkettigen oder verzweigten bzw. zwei gleiche oder verschiedene geradkettige oder verzweigte Alkylsubstituenten mit jeweils 1 bis 6 bzw. 1 bis 4 Kohlenstoffatomen aufweist.

Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Methylaminocarbonyl, Ethylaminocarbonyl, Isopropylaminocarbonyl, tert.-Butylaminocarbonyl, *N,N*-Dimethylaminocarbonyl, *N,N*-Diethylaminocarbonyl, *N*-Ethyl-*N*-methylaminocarbonyl und *N*-tert.-Butyl-*N*-methylaminocarbonyl.

5 (C₁-C₄)-Acyl [(C₁-C₄)-Alkanoyl] steht im Rahmen der Erfindung für einen geradkettigen oder verzweigten Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, der in der 1-Position ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom trägt und über die 1-Position verknüpft ist. Beispielhaft und vorzugsweise seien genannt: Formyl, Acetyl, Propionyl, n-Butyryl und iso-Butyryl.

10 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl steht im Rahmen der Erfindung für einen mono- oder gegebenenfalls bicyclischen aromatischen Heterocyclus (Heteroaromaten) mit bis zu drei gleichen oder verschiedenen Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S, der über ein Ringkohlenstoffatom oder gegebenenfalls über ein Ringstickstoffatom des Heteroaromaten verknüpft ist. Beispielhaft seien genannt: Furanyl, Pyrrolyl, Thienyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Benzimidazolyl, Benzoxazolyl, Indolyl, Indazolyl, Chinoliny, Isochinoliny, Naphthyridinyl, 15 Chinazoliny, Chinoxaliny. Bevorzugt sind 5- bis 6-gliedrige Heteroaryl-Reste mit bis zu zwei Heteroatomen aus der Reihe N, O und/oder S wie beispielsweise Furyl, Thienyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Isothiazolyl, Isoxazolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl.

20 Ein 4- bis 8-, 5- bis 7- bzw. 5- bis 6-gliedriger Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung für einen gesättigten oder partiell ungesättigten Heterocyclus mit 4 bis 8, 5 bis 7 bzw. 5 bis 6 Ringatomen, der ein Ring-Stickstoffatom enthält, über dieses verknüpft ist und ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O, S, SO oder SO₂ enthalten kann. Bevorzugt ist ein 5- bis 7-gliedriger gesättigter, N-verknüpfter Heterocyclus, der ein weiteres Heteroatom aus der Reihe N, O oder S enthalten kann. Beispielhaft seien genannt: Pyrrolidinyl, Pyrrolinyl, Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl, Thiomorpholinyl, Azepinyl, 1,4-Diazepinyl. Besonders bevorzugt sind 25 Piperidinyl, Piperazinyl, Morpholinyl und Pyrrolidinyl.

Halogen schließt im Rahmen der Erfindung Fluor, Chlor, Brom und Iod ein. Bevorzugt sind Chlor oder Fluor.

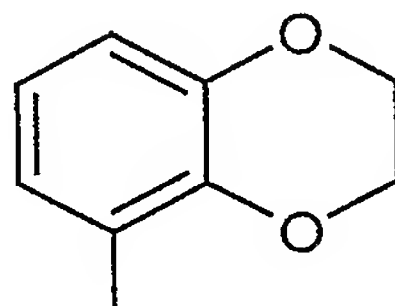
30 Wenn Reste in den erfindungsgemäßen Verbindungen substituiert sind, können die Reste, soweit nicht anders spezifiziert, ein- oder mehrfach substituiert sein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung gilt, dass für alle Reste, die mehrfach auftreten, deren Bedeutung unabhängig voneinander ist. Eine Substitution mit ein, zwei oder drei gleichen oder verschiedenen Substituenten ist bevorzugt. Ganz besonders bevorzugt ist die Substitution mit einem Substituenten.

Bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

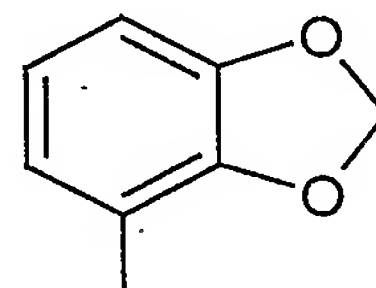
A für Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl, welche jeweils bis zu zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl und (C₁-C₄)-Alkoxy substituiert sein können,

oder

für eine Gruppe der Formel



oder



steht,

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R² für Wasserstoff steht,

R³ für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkenyl, welche jeweils durch Phenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder Hydroxy substituiert sein können, steht,

und

R⁴ für eine Gruppe der Formel -OR⁷ oder -NR⁸R⁹ steht, worin

R⁷ Wasserstoff bedeutet,

R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl, die durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein können, bedeuten

oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N-R¹⁰ und O enthalten und durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy,

Oxo, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann, bilden, worin

5 (C₁-C₄)-Alkyl seinerseits durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann

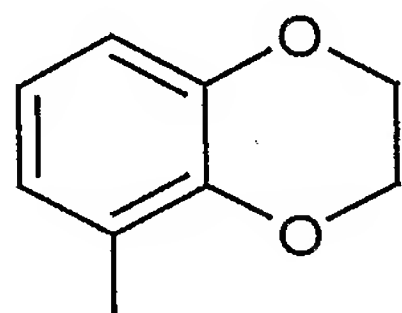
und

R¹⁰ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Acyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

10 Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (I), in welcher

A für Phenyl, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann, für Naphthyl oder für eine Gruppe der Formel



steht,

15 n für die Zahl 1 steht,

R¹ für Wasserstoff, Chlor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

R² für Wasserstoff steht,

R³ für (C₁-C₆)-Alkyl, (C₂-C₆)-Alkenyl oder für Benzyl steht,

und

20 R⁴ für eine Gruppe der Formel -OR⁷ oder -NR⁸R⁹ steht, worin

R⁷ Wasserstoff bedeutet,

R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl, welches durch Carboxyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, bedeuten

oder

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N- R^{10} und O enthalten und durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Oxo, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann, bilden, worin

(C₁-C₄)-Alkyl seinerseits durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann

und

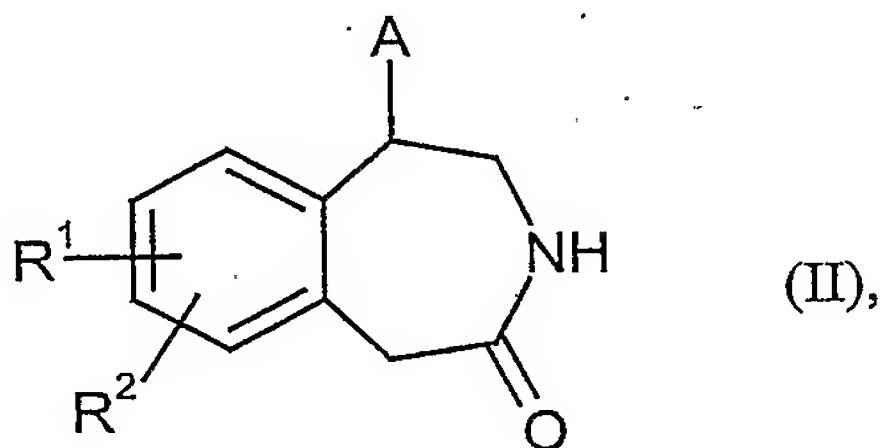
R^{10} Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Acyl bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

Die in den jeweiligen Kombinationen bzw. bevorzugten Kombinationen von Resten im einzelnen angegebenen Reste-Definitionen werden unabhängig von den jeweiligen angegebenen Kombinationen der Reste beliebig auch durch Reste-Definitionen anderer Kombinationen ersetzt.

Ganz besonders bevorzugt sind Kombinationen von zwei oder mehreren der oben genannten Vorzugsbereiche.

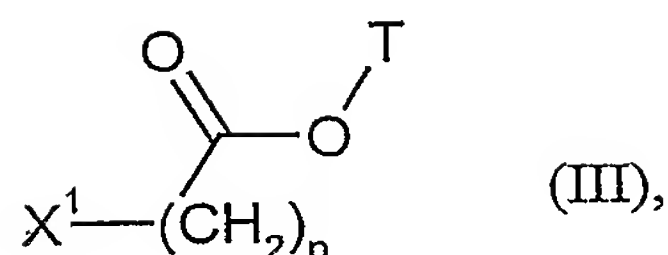
Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)



in welcher R^1 , R^2 und A jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

zunächst in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (III)

- 10 -



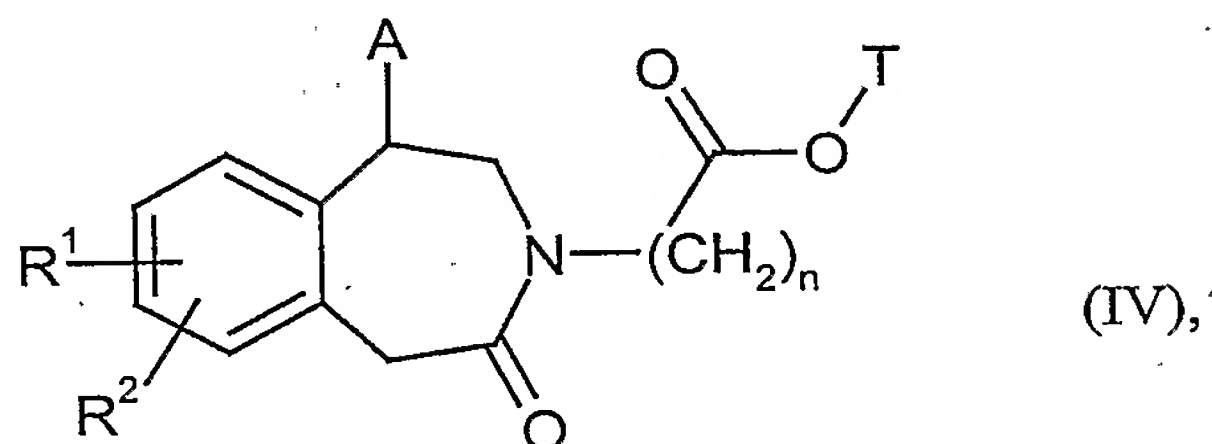
in welcher n die oben angegebenen Bedeutungen hat,

T für (C₁-C₄)-Alkyl oder Benzyl

und

5 X¹ für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat steht,

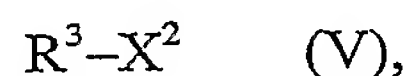
zu Verbindungen der Formel (IV)



in welcher R¹, R², A, T und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt, anschließend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten Base,

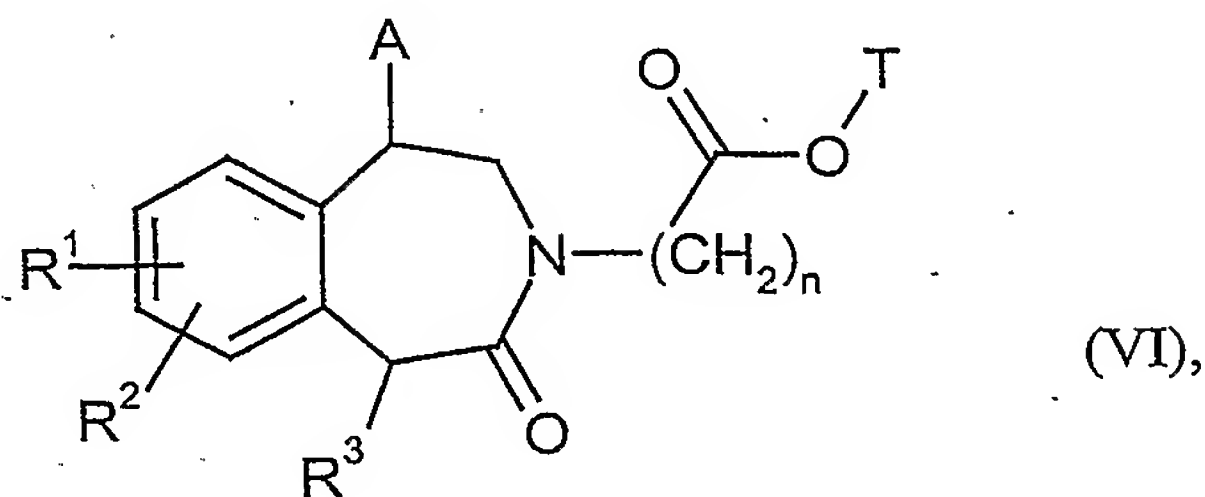
10 vorzugsweise einer Phosphazenen-Base, mit einer Verbindung der Formel (V)



in welcher R³ die oben angegebenen Bedeutungen hat und

X² für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat steht,

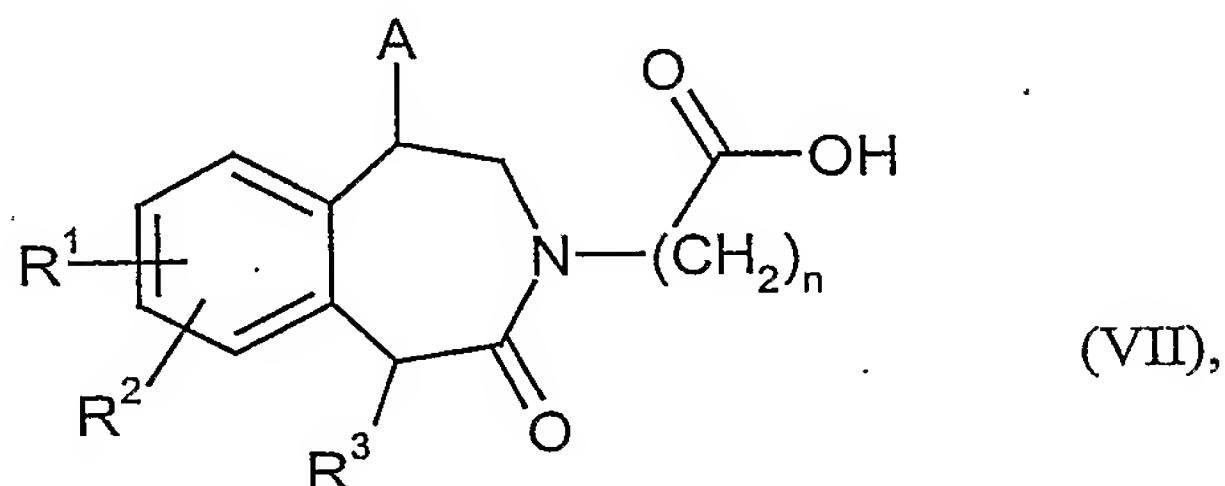
in Verbindungen der Formel (VI)



15

in welcher R¹, R², R³, A, T und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, diese durch basische oder saure Hydrolyse oder im Falle, dass T für Benzyl steht, auch hydrogenolytisch zu Carbonsäuren der Formel (VII)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , A und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

umsetzt und dann nach literaturbekannten Methoden zur Veresterung bzw. Amidierung von Carbonsäuren in die Verbindungen der Formel (I) überführt

und die Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungsmitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der Salze umsetzt.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (II) + (III) \rightarrow (IV) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, Trichlorethan, Tetrachlorethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), N-Methylpyrrolidon (NMP), Pyridin oder Acetonitril. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt ist Dimethylformamid.

Als Basen für den Verfahrensschritt (II) + (III) \rightarrow (IV) eignen sich die üblichen anorganischen oder organischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Lithium-, Natrium-, Kalium-, Calcium- oder Cäsiumcarbonat, Alkali-Alkoholate wie Natrium- oder Kaliummethanolat, Natrium- oder Kaliummethanolat oder Kalium-tert.-butylat, Alkalihydride wie Natriumhydrid, Amide wie Natriumamid, Lithium- oder Kalium-bis(trimethylsilyl)amid oder Lithium-diisopropylamid, oder organische bicyclische Amine wie 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (DBN), 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octan (DABCO[®]) oder 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en (DBU). Bevorzugt ist Cäsiumcarbonat.

Die Verbindung der Formel (III) sowie die Base werden hierbei jeweils in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt in einer Menge von 1.5 bis 2.5 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (II), eingesetzt. Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +40°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem
5 oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (IV) + (V) → (VI) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder
10 Dimethylformamid. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel einzusetzen. Bevorzugt sind Tetrahydrofuran oder Tetrahydrofuran/Hexan-Gemische.

Als Basen für den Verfahrensschritt (IV) + (V) → (VI) eignen sich bevorzugt Phosphazen-Basen (so genannte "Schwesinger-Basen") wie beispielsweise 1-*tert.*-Butyl-2,2,4,4,4-pentakis(dimethylamino)-2λ⁵,4λ⁵-catenadi(phosphazen) oder 3-*tert.*-Butylimino-1,1,1,5,5,5-hexakis(dimethyl-
15 amino)-3-[tris(dimethylamino)phosphoranylidene]amino-1λ⁵,3λ⁵,5λ⁵-1,4-triphosphazadien [vgl. z.B. R. Schwesinger, H. Schlemper, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 26, 1167 (1987); T. Pietzonka, D. Seebach, *Chem. Ber.* 124, 1837 (1991)]. Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 3 Mol, bevorzugt in einer Menge von 1.1 bis 2 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (IV), eingesetzt.

20 Die Verbindung der Formel (V) wird in diesem Verfahrensschritt in einer Menge von 1 bis 5 Mol, bevorzugt in einer Menge von 2 bis 4 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (IV), eingesetzt. Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -100°C bis 0°C, bevorzugt von -80°C bis -20°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei
25 Normaldruck.

Inerte Lösungsmittel für den Verfahrensschritt (VI) → (VII) sind beispielsweise Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, 1,2-Dichlorethan oder Trichlorethylen, Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, iso-Propanol, n-Butanol oder *tert.*-Butanol, Kohlenwasserstoffe
30 wie Benzol, Xylol, Toluol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, oder andere Lösungsmittel wie Aceton, Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid, Acetonitril, N-Methylpyrrolidinon oder auch Wasser. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel zu verwenden. Bevorzugt

werden Dioxan/Wasser-, Tetrahydrofuran/Wasser-, Methanol/Wasser- oder Tetrahydrofuran/Methanol/Wasser-Gemische eingesetzt.

Als Basen für den Verfahrensschritt (VI) → (VII) eignen sich die üblichen anorganischen Basen. Hierzu gehören bevorzugt Alkalihydroxide wie beispielsweise Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxid, oder Alkali- oder Erdalkalicarbonate wie Natrium-, Kalium- oder Calciumcarbonat. 5 Besonders bevorzugt ist Natriumhydroxid. Die Base wird hierbei in einer Menge von 1 bis 5, bevorzugt von 1.5 bis 3 Mol, bezogen auf 1 Mol der Verbindung der Formel (VI) eingesetzt.

Als Säuren für den Verfahrensschritt (VI) → (VII) eignen sich wässrige Lösungen der üblichen anorganischen Säuren wie beispielsweise Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Bromwasserstoffsäure, oder Sulfonsäuren wie Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure oder Trifluormethansulfonsäure, oder Carbonsäuren wie Trifluoressigsäure. 10

Die Reaktion erfolgt im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von -20°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +40°C. Die Umsetzung kann bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei 15 Normaldruck.

Der Verfahrensschritt (VII) → (I) wird nach literaturbekannten Methoden zur Veresterung bzw. Amidierung (Amid-Bildung) von Carbonsäuren durchgeführt.

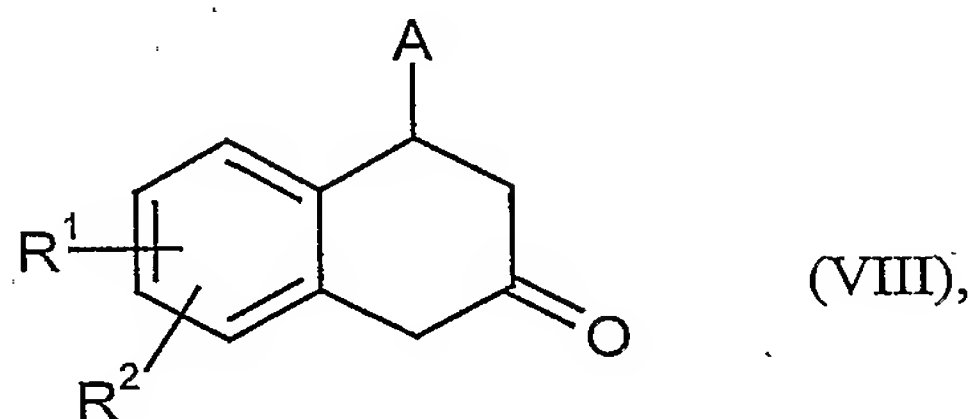
Inerte Lösungsmittel für eine Amidierung im Verfahrensschritt (VII) → (I) sind beispielsweise Ether wie Diethylether, Dioxan, Tetrahydrofuran, Glykoldimethylether oder Diethylenglykoldimethylether, Kohlenwasserstoffe wie Benzol, Toluol, Xylol, Hexan, Cyclohexan oder Erdölfraktionen, Halogenkohlenwasserstoffe wie Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, Trichlorethylen oder Chlorbenzol, oder andere Lösungsmittel wie Ethylacetat, Pyridin, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid, N,N'-Dimethylpropylenharnstoff (DMPU), N-Methylpyrrolidon (NMP), Acetonitril oder Aceton. Ebenso ist es möglich, Gemische der genannten Lösungsmittel zu verwenden. Bevorzugt sind Dichlormethan, Tetrahydrofuran, Dimethylformamid oder Gemische dieser Lösungsmittel. 20 25

Als Kondensationsmittel für eine Amidbildung im Verfahrensschritt (VII) → (I) eignen sich beispielsweise Carbodiimide wie N,N'-Diethyl-, N,N'-Dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexylcarbodiimid (DCC), N-(3-Dimethylaminoisopropyl)-N'-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid (EDC), oder Phosgen-Derivate wie N,N'-Carbonyldiimidazol, oder 1,2-Oxazoliumverbindungen wie 2-Ethyl-5-phenyl-1,2-oxazolium-3-sulfat oder 2-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazolium-perchlorat, oder Acylaminoverbindungen wie 2-Ethoxy-1-ethoxycarbonyl-1,2-dihydrochinolin, oder Isobutyl- 30

chlorformiat, Propanphosphonsäureanhydrid, Cyanophosphonsäurediethylester, Bis-(2-oxo-3-oxazolidinyl)-phosphorylchlorid, Benzotriazol-1-yloxy-tris(dimethylamino)phosphonium-hexafluorophosphat, Benzotriazol-1-yloxy-tris(pyrrolidino)phosphonium-hexafluorophosphat (PyBOP), O-(Benzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HBTU), 2-(2-Oxo-1-
 5 (2H)-pyridyl)-1,1,3,3-tetramethyluronium-tetrafluoroborat (TPTU) oder O-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetramethyluronium-hexafluorophosphat (HATU), gegebenenfalls in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen wie 1-Hydroxybenzotriazol (HOBt) oder N-Hydroxysuccinimid (HOSu), sowie als Basen Alkalicarbonat, z.B. Natrium- oder Kaliumcarbonat oder -hydrogencarbonat, oder organische Basen wie Trialkylamine, z.B. Triethylamin, N-Methylmorpholin, N-Methyl-
 10 piperidin oder N,N-Diisopropylethylamin. Bevorzugt wird EDC in Kombination mit HOBt und N,N-Diisopropylethylamin, HATU in Kombination mit N,N-Diisopropylethylamin oder auch Cyanophosphonsäurediethylester in Kombination mit Triethylamin verwendet.

Eine Amidbildung im Verfahrensschritt (VII) → (I) wird im Allgemeinen in einem Temperaturbereich von 0°C bis +100°C, bevorzugt von 0°C bis +40°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann
 15 bei normalem, erhöhtem oder bei erniedrigtem Druck durchgeführt werden (z.B. von 0.5 bis 5 bar). Im Allgemeinen arbeitet man bei Normaldruck.

Die Verbindungen der Formel (II) können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren beispielsweise durch Schmidt-Reaktion mit Trimethylsilylazid/Schwefelsäure [vgl. z.B. F. Pozgan, S. Polanc, M. Kocevar, *Heterocycles* 56, 379 (2002)] aus Tetralon-Derivaten der Formel (VIII)



20

in welcher R¹, R² und A jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

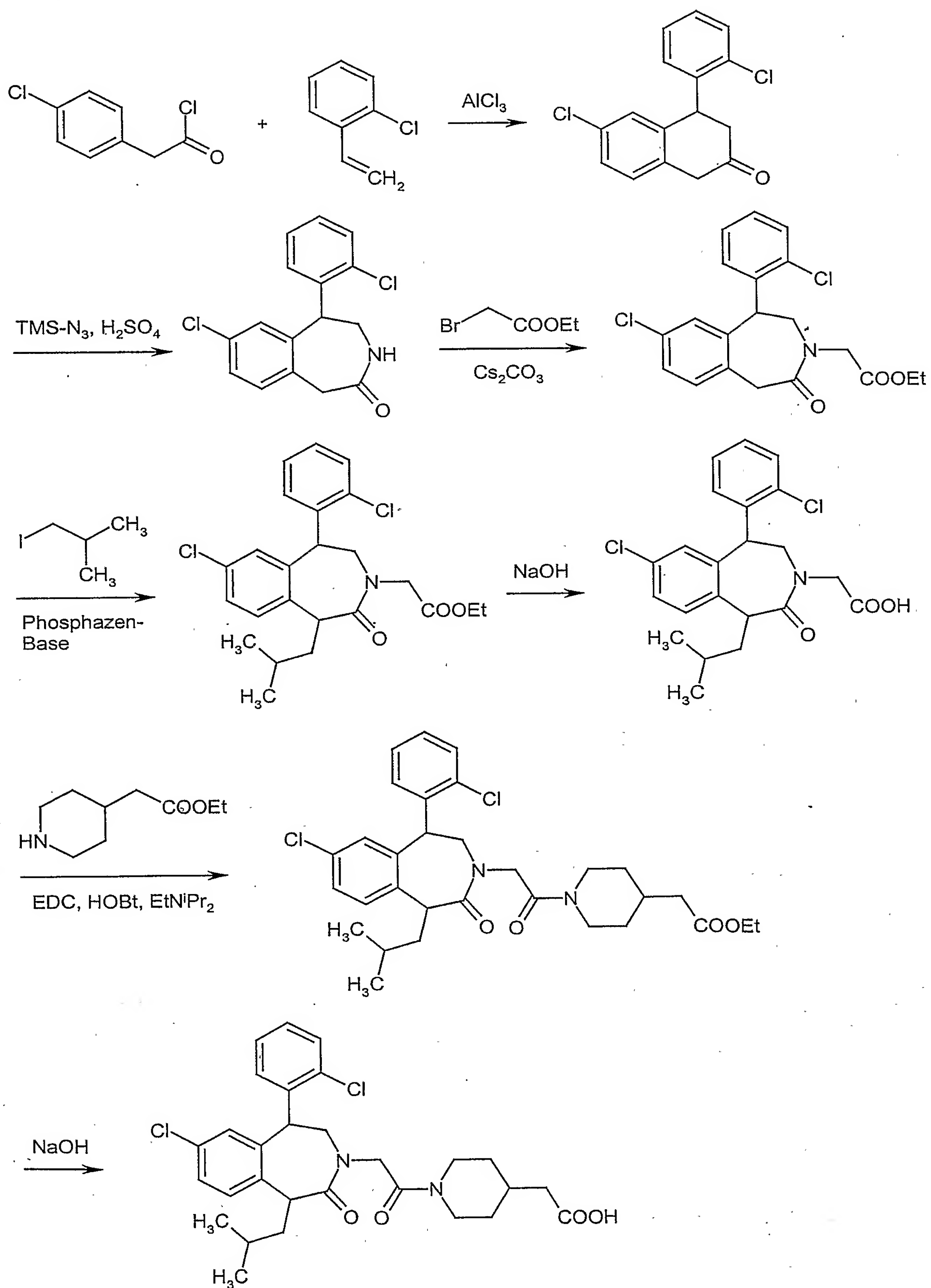
hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel (VIII) sind literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden [vgl. z.B. a): I. Fleming, A. Pearce, *J. Chem. Soc. Perkin I* 1980, 2485; R.S. Prasad, R.M. Roberts, *Synth. Commun.* 21, 3385 (1991); b):
 25 G. Bertolini, V. Vecchiotti, M. Mabilia, G. Norcini, A. Restelli, F. Santangelo, A.M. Villa, C. Casagrande, *Eur. J. Med. Chem.* 27, 663-672 (1992); c): S.D. Wyrick, R.G. Booth, A.M. Myers, C.E. Owens, N.S. Kula, R.J. Baldessarini, A.T. McPhail, R.B. Mailman, *J. Med. Chem.* 36, 2542

(1993); E.C. Bucholtz, R.L. Brown, A. Tropsha, R.G. Booth, S.D. Wyrick, *J. Med. Chem.* 42, 3041 (1999)].

Die Verbindungen der Formeln (III) und (V) sind kommerziell erhältlich, literaturbekannt oder können in Analogie zu literaturbekannten Verfahren hergestellt werden.

- 5 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann durch das folgende Syntheschema veranschaulicht werden:

Schema



[Abkürzungen: EDC = *N'*-(3-Dimethylaminopropyl)-*N*-ethylcarbodiimid-Hydrochlorid; Et = Ethyl; HOBt = 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol-Hydrat; ⁱPr = Isopropyl; TMS = Trimethylsilyl].

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen wertvolle pharmakologische Eigenschaften und können zur Vorbeugung und Behandlung von Erkrankungen bei Menschen und Tieren verwendet werden. Insbesondere sind die erfindungsgemäßen Verbindungen hochwirksame Inhibitoren der Squalen-Synthase und inhibieren die Cholesterin-Biosynthese. Die erfindungsgemäßen Verbindungen bewirken eine Senkung des Cholesterin-Spiegels und des Triglycerid-Spiegels im Blut. Sie können deshalb zur Behandlung und Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Hypolipoproteinämie, Dyslipidämien, Hyperlipidämien oder Arteriosklerose eingesetzt werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen können darüber hinaus auch zur Behandlung und Prävention von Fettsucht und Fettleibigkeit (obesity) verwendet werden. Die erfindungsgemäßen Verbindungen eignen sich weiterhin zur Behandlung und Prävention von Schlaganfällen (stroke) und der Alzheimer'schen Krankheit.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Erkrankungen, insbesondere der zuvor genannten Erkrankungen, unter Verwendung einer wirksamen Menge von mindestens einer der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, enthaltend mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung und mindestens einen oder mehrere weitere Wirkstoffe, insbesondere zur Behandlung und/oder Prophylaxe der zuvor genannten Erkrankungen. Als geeignete Kombinationswirkstoffe seien beispielhaft und vorzugsweise genannt: Cholesterin-senkende Statine, Cholesterin-Absorptionshemmer, HDL-erhöhende bzw. Triglycerid-senkende und/oder Apolipoprotein B-senkende Substanzen, Oxidationshemmer oder anti-entzündlich wirkende Verbindungen. Kombinationen mit diesen Wirkstoffen eignen sich bevorzugt zur Behandlung von Dyslipidämien, kombinierten Hyperlipidämien, Hypercholesterolämien oder Hypertriglyceridämien.

Die genannten Kombinationen sind auch zur primären oder sekundären Prävention koronarer Herzerkrankungen (z.B. Myokardinfarkt) einsetzbar sowie bei peripheren arteriellen Erkrankungen.

5 Statine im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin und Pitavastatin. Cholesterin-Absorptionshemmer sind z.B. Cholestyramine oder Ezetimibe; HDL-erhöhende bzw. Triglycerid-senkende oder Apolipoprotein B-senkende Substanzen sind z.B. Fibrate, Niacin, PPAR-Agonisten, IBAT-, MTP- und CETP-Inhibitoren. Anti-entzündlich wirkende Verbindungen sind z.B. Aspirin.

10 Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist außerdem die Kombination der erfindungsgemäßen Verbindungen mit einem Glucosidase- und/oder Amylasehemmer zur Behandlung von familiärer Hyperlipidämie, der Fettsucht (Adipositas) und des Diabetes mellitus.

Glucosidase- und/oder Amylasehemmer im Rahmen der Erfindung sind beispielsweise Acarbose, Adiposine, Voglibose, Miglitol, Emiglitate, MDL-25637, Camiglibose (MDL-73945), Tendami-
15 state, AI-3688, Trestatin, Pradimicin-Q und Salbostatin. Bevorzugt ist die Kombination von Acarbose, Miglitol, Emiglitate oder Voglibose mit einer der erfindungsgemäßen Verbindungen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können systemisch und/oder lokal wirken. Zu diesem Zweck können sie auf geeignete Weise appliziert werden, wie z.B. oral, parenteral, pulmonal, nasal, sublingual, lingual, buccal, rectal, dermal, transdermal, conjunctival, otisch oder als Implantat bzw. Stent.

20 Für diese Applikationswege können die erfindungsgemäßen Verbindungen in geeigneten Applikationsformen verabreicht werden.

Für die orale Applikation eignen sich nach dem Stand der Technik funktionierende, die erfindungsgemäßen Verbindungen schnell und/oder modifiziert abgebende Applikationsformen, die die erfindungsgemäßen Verbindungen in kristalliner und/oder amorphisierter und/oder gelöster Form
25 enthalten, wie z.B. Tabletten (nicht-überzogene oder überzogene Tabletten, beispielsweise mit magensaftresistenten oder sich verzögert auflösenden oder unlöslichen Überzügen, die die Freisetzung der erfindungsgemäßen Verbindung kontrollieren), in der Mundhöhle schnell zerfallende Tabletten oder Filme/Oblaten, Filme/Lyophylisate, Kapseln (beispielsweise Hart- oder Weichgelatinekapseln), Dragees, Granulate, Pellets, Pulver, Emulsionen, Suspensionen, Aerosole oder
30 Lösungen.

Die parenterale Applikation kann unter Umgehung eines Resorptionsschrittes geschehen (z.B. intravenös, intraarteriell, intrakardial, intraspinal oder intralumbal) oder unter Einschaltung einer Resorption (z.B. intramuskulär, subcutan, intracutan, percutan oder intraperitoneal). Für die parenterale Applikation eignen sich als Applikationsformen u.a. Injektions- und Infusions-
5 zubereitungen in Form von Lösungen, Suspensionen, Emulsionen, Lyophilisaten oder sterilen Pulvern.

Für die sonstigen Applikationswege eignen sich z.B. Inhalationsarzneiformen (u.a. Pulverinhalatoren, Nebulizer), Nasentropfen, -lösungen oder -sprays, lingual, sublingual oder buccal zu applizierende Tabletten, Filme/Oblaten oder Kapseln, Suppositorien, Ohren- oder Augen-
10 präparationen, Vaginalkapseln, wässrige Suspensionen (Lotionen, Schüttelmixturen), lipophile Suspensionen, Salben, Cremes, transdermale therapeutische Systeme (z.B. Pflaster), Milch, Pasten, Schäume, Streupuder, Implantate oder Stents.

Bevorzugt sind die orale oder parenterale Applikation, insbesondere die orale Applikation.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können in die angeführten Applikationsformen überführt werden. Dies kann in an sich bekannter Weise durch Mischen mit inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen geschehen. Zu diesen Hilfsstoffen zählen u.a. Trägerstoffe (beispielsweise mikrokristalline Cellulose, Lactose, Mannitol), Lösungsmittel (z.B. flüssige Polyethylenglycole), Emulgatoren und Dispergier- oder Netzmittel (beispielsweise Natriumdodecylsulfat, Polyoxysorbitanoleat), Bindemittel (beispielsweise Polyvinylpyrrolidon), synthetische und
20 natürliche Polymere (beispielsweise Albumin), Stabilisatoren (z.B. Antioxidantien wie beispielsweise Ascorbinsäure), Farbstoffe (z.B. anorganische Pigmente wie beispielsweise Eisenoxide) und Geschmacks- und/oder Geruchskorrigentien.

Weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, die mindestens eine erfindungsgemäße Verbindung, üblicherweise zusammen mit einem oder mehreren inerten, nicht-
25 toxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoffen enthalten, sowie deren Verwendung zu den zuvor genannten Zwecken.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, bei parenteraler Applikation Mengen von etwa 0.001 bis 1 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 0.5 mg/kg Körpergewicht zur Erzielung wirksamer Ergebnisse zu verabreichen. Bei oraler Applikation beträgt die Dosierung etwa 0.01 bis 100
30 mg/kg, vorzugsweise etwa 0.01 bis 20 mg/kg und ganz besonders bevorzugt 0.1 bis 10 mg/kg Körpergewicht.

Trotzdem kann es gegebenenfalls erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Körpergewicht, Applikationsweg, individuellem Verhalten gegenüber dem Wirkstoff, Art der Zubereitung und Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Applikation erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der vorgenannten Mindest-
5 menge auszukommen, während in anderen Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muss. Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlenswert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu verteilen.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele erläutern die Erfindung. Die Erfindung ist nicht auf die Beispiele beschränkt.

- 10 Die Prozentangaben in den folgenden Tests und Beispielen sind, sofern nicht anders angegeben, Gewichtsprozent; Teile sind Gewichtsteile. Lösungsmittelverhältnisse, Verdünnungsverhältnisse und Konzentrationsangaben von flüssig/flüssig-Lösungen beziehen sich jeweils auf das Volumen.

A. Beispiele**Abkürzungen:**

CI	chemische Ionisation (bei MS)
DMSO	Dimethylsulfoxid
d. Th.	der Theorie (bei Ausbeute)
ESI	Elektrospray-Ionisation (bei MS)
GC/MS	Gaschromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
h	Stunde(n)
HPLC	Hochdruck-, Hochleistungsflüssigchromatographie
LC/MS	Flüssigchromatographie-gekoppelte Massenspektroskopie
min.	Minute(n)
MS	Massenspektroskopie
NMR	Kernresonanzspektroskopie
RT	Raumtemperatur
R _t	Retentionszeit (bei HPLC)
THF	Tetrahydrofuran

LC/MS-, GC/MS- und HPLC-Methoden:**5 Methode 1:**

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: Waters Alliance 2795; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A \rightarrow 2.5 min 30% A \rightarrow 3.0 min 5% A \rightarrow 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min \rightarrow 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

10 Methode 2:

Instrument: Micromass Quattro LCZ mit HPLC Agilent Serie 1100; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A \rightarrow 2.5 min 30% A \rightarrow 3.0 min 5% A \rightarrow 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min \rightarrow 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 208-400 nm.

Methode 3:

Gerätetyp MS: Micromass ZQ; Gerätetyp HPLC: HP 1100 Series; UV DAD; Säule: Phenomenex Synergi 2 μ Hydro-RP Mercury 20 mm x 4 mm; Eluent A: 1 l Wasser + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure, Eluent B: 1 l Acetonitril + 0.5 ml 50%-ige Ameisensäure; Gradient: 0.0 min 90% A \rightarrow 2.5 min 30% A \rightarrow 3.0 min 5% A \rightarrow 4.5 min 5% A; Fluss: 0.0 min 1 ml/min \rightarrow 2.5 min/3.0 min/4.5 min 2 ml/min; Ofen: 50°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 4:

Instrument: Micromass GCT, GC 6890; Säule: Restek RTX-35MS, 30 m x 250 μ m x 0.25 μ m; konstanter Fluss mit Helium: 0.88 ml/min; Ofen: 60°C; Inlet: 250°C; Gradient: 60°C (0.30 min halten), 50°C/min \rightarrow 120°C, 16°C/min \rightarrow 250°C, 30°C/min \rightarrow 300°C (1.7 min halten).

Methode 5:

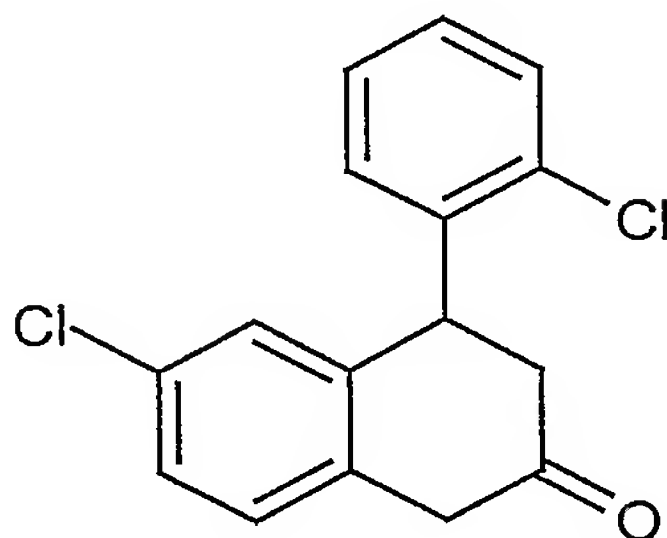
Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 μ m; Eluent A: 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B \rightarrow 0.5 min 2% B \rightarrow 4.5 min 90% B \rightarrow 6.5 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Methode 6:

Instrument: HP 1100 mit DAD-Detektion; Säule: Kromasil RP-18, 60 mm x 2 mm, 3.5 μ m; Eluent A: 5 ml HClO₄/l Wasser, Eluent B: Acetonitril; Gradient: 0 min 2% B \rightarrow 0.5 min 2% B \rightarrow 4.5 min 90% B \rightarrow 9 min 90% B; Fluss: 0.75 ml/min; Ofen: 30°C; UV-Detektion: 210 nm.

Ausgangsverbindungen:Beispiel 1A

6-Chlor-4-(2-chlorphenyl)-3,4-dihydro-1H-naphthalin-2-on



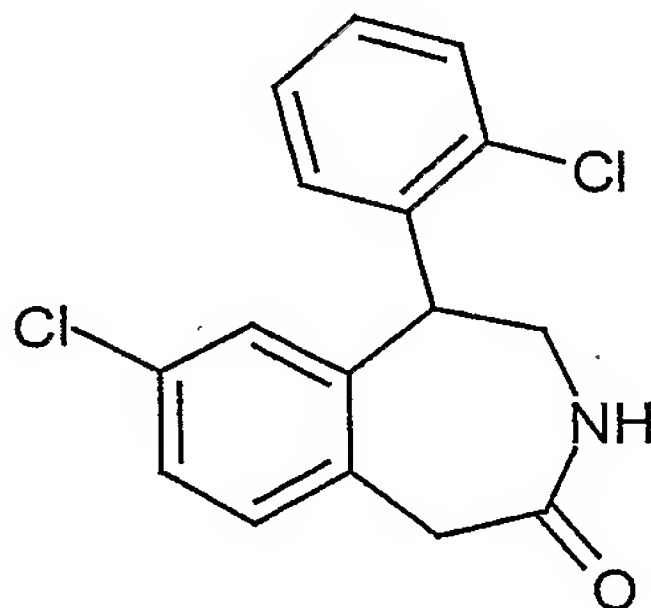
- 5 Unter Argonatmosphäre werden 1.59 g Aluminiumtrichlorid (7.93 mmol) in 80 ml Dichlormethan suspendiert und bei 0°C mit einer Lösung von 1.50 g 4-Chlorphenyl-acetylchlorid (11.90 mmol) in 40 ml Dichlormethan versetzt. Bei 0°C wird innerhalb von 30 min eine Lösung von 1.65 g 2-Chlorstyrol (11.90 mmol) in 100 ml Dichlormethan zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf 300 ml Eiswasser gegeben und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen
- 10 Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 7:1) gereinigt. Es werden 0.795 g (31% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.84-2.94 (m, 2H), 3.65 (d, *J* = 20.4, 1H), 3.73 (d, *J* = 20.4, 1H), 4.93 (t, *J* = 6.8, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.15-7.17 (m, 1H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.45-7.47 (m, 1H).

- 15 LC/MS (Methode 1): *R*_t = 2.64 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 291 [M+H]⁺.

Beispiel 2A

7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-2-on



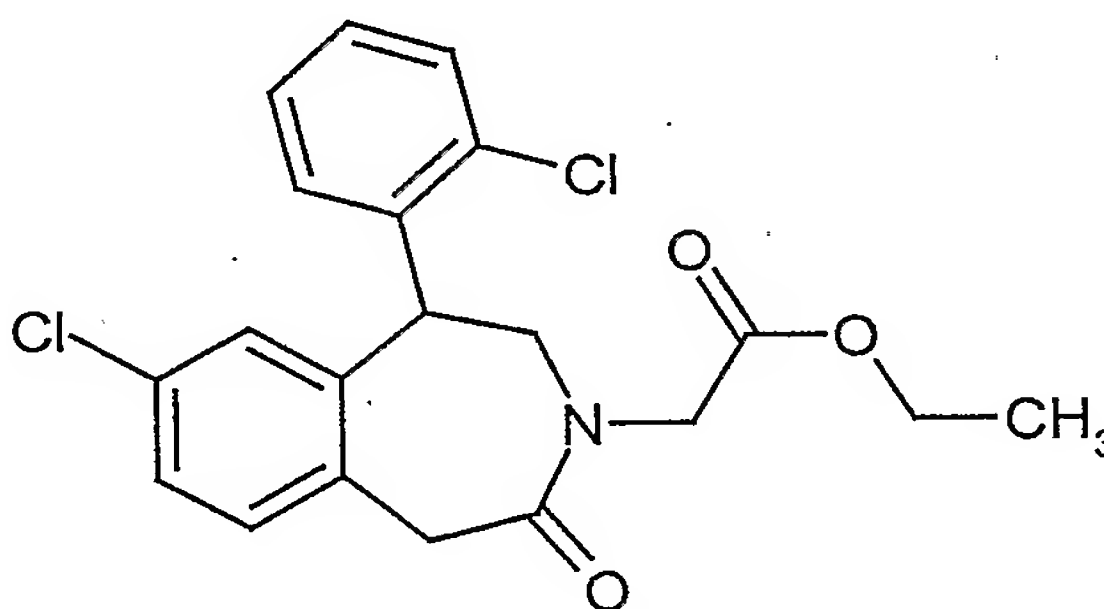
2.16 g der Verbindung aus Beispiel 1A (7.40 mmol) werden in 90 ml Dichlormethan gelöst und mit 7.4 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Unter Eiskühlung wird eine Lösung von 1.28 g Trimethylsilylazid (11.11 mmol) in 15 ml Dichlormethan zugetropft. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktionsmischung dann auf 300 ml Eiswasser gegeben. Durch portionsweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat wird die wässrige Phase schwach basisch gestellt (pH 8). Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 2:3 → 1:2) gereinigt. Es werden 0.65 g (29% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.63-3.71 (m, 1H), 3.83-3.90 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 4.91 (dd, *J* = 6.9 und 4.0, 1H), 5.74-5.81 (m, 1H), 6.74-6.76 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 7.13-7.22 (m, 4H), 7.41-7.43 (m, 1H).

LC/MS (Methode 2): R_t = 2.44 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 306 [M+H]⁺.

Beispiel 3A

[8-Chlor-1-(2-chlorphenyl)-4-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-essigsäureethylester



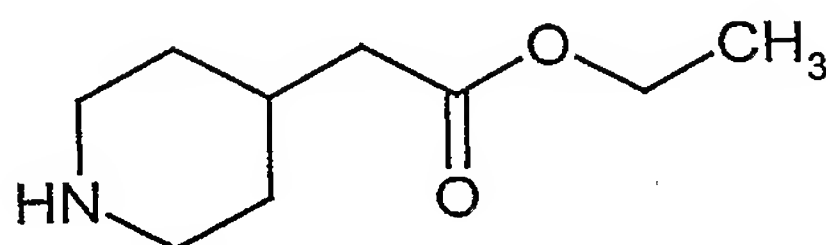
300 mg der Verbindung aus Beispiel 2A (0.98 mmol) werden in 6 ml Dimethylformamid gelöst und mit 638 mg Cäsiumcarbonat (1.96 mmol) versetzt. Es werden 220 µl Bromessigsäureethylester (327 mg, 1.96 mmol) zugetropft und die Suspension bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es werden 9 ml Wasser hinzugefügt und die Mischung dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 132 mg (34% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.22 (t, J = 7.2, 3H), 3.33-3.39 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 3H), 4.11-4.28 (m, 4H), 5.03 (t, J = 5.8, 1H), 6.72-6.74 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 4H), 7.41-7.43 (m, 1H).

LC/MS (Methode 3): R_t = 2.70 min.; MS (ESIpos): m/z = 392 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

5 Beispiel 4A

4-Piperidylessigsäureethylester

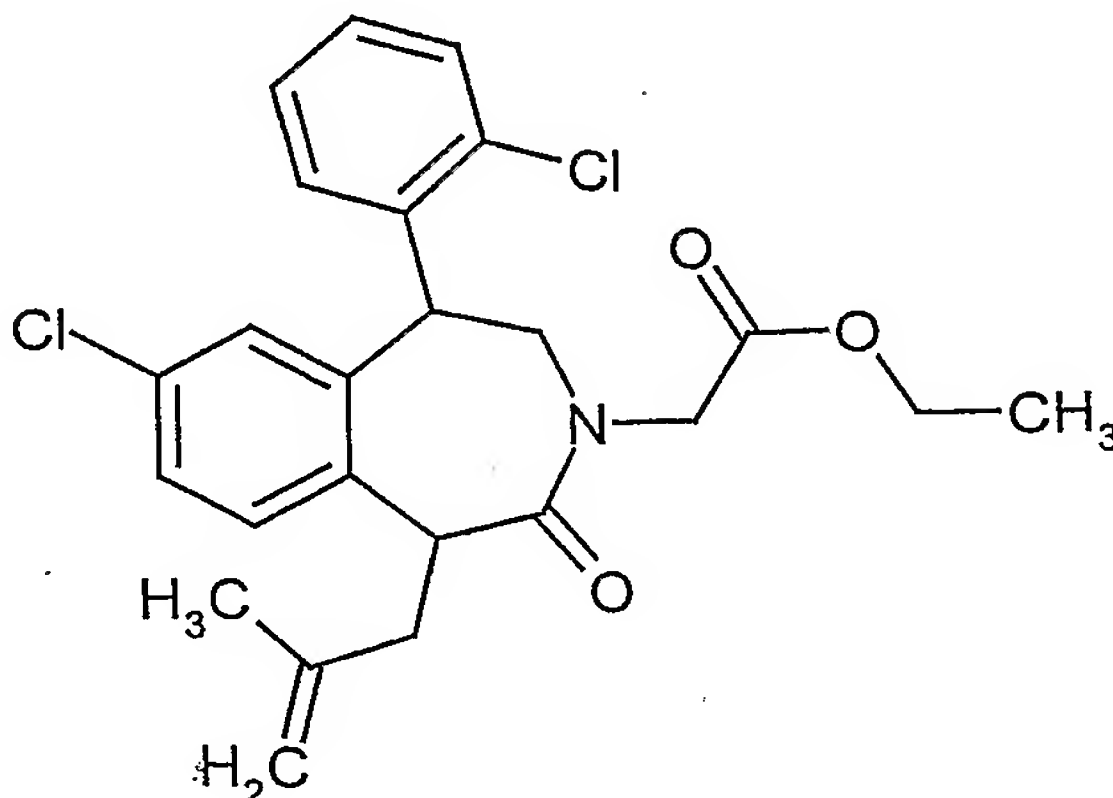


2.0 g 4-Pyridylessigsäureethylester in 20 ml Ethanol werden mit 400 mg Palladium-Schwarz (20 Gew.-%) versetzt, mit 1 N Salzsäure auf pH 2 eingestellt und bei 3 bar über 2 Tage bei Raumtemperatur hydriert. Feststoffe werden über Kieselgur abgesaugt, und das Lösungsmittel des Filtrats wird bei vermindertem Druck entfernt. Der Rückstand wird in 50 ml Essigsäureethylester und 50 ml Wasser aufgenommen. Die wässrige Phase wird mit 1 N Natronlauge auf pH 13 eingestellt und zweimal mit je 50 ml Essigsäureethylester extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel wird bei vermindertem Druck entfernt. Man erhält 1.21 g (58% d. Th.) des Produkts.

GC/MS (Methode 4): R_t = 5.93 min., m/z = 172 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 5A

[7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-(2-methylallyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-essigsäureethylester



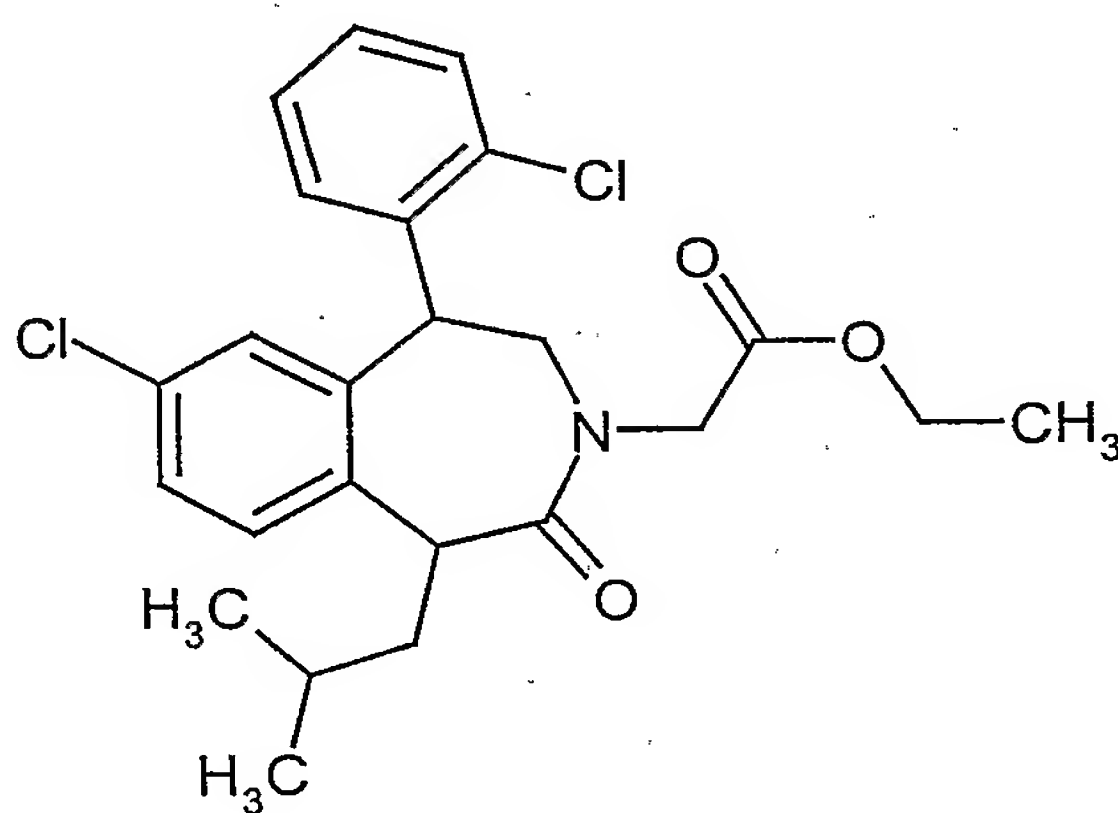
39 mg der Verbindung aus Beispiel 3A (0.10 mmol) und 30 μ l 3-Brom-2-methylpropen (41 mg, 0.30 mmol) werden in 550 μ l THF gelöst. Bei -78°C werden 75 μ l (0.15 mmol) einer 2 M Lösung von 1-*tert.*-Butyl-2,2,4,4,4-pentakis(dimethylamino)-2 λ^5 -4 λ^5 -catenadi(phosphazen) in THF zuge-
 5 tropft und die Reaktionsmischung 4.5 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 ml 1 M Salzsäure und Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 \rightarrow 95:5) gereinigt. Es werden 27 mg (60% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

10 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.20 (t, J = 7.2, 3H), 1.87 (s, 3H), 2.71 (dd, J = 15.7 und 6.1, 1H), 2.97 (dd, J = 15.7 und 8.0, 1H), 3.78 (dd, J = 15.7 und 5.6, 1H), 3.88-4.01 (m, 1H), 4.10-4.27 (m, 4H), 4.67-4.69 (m, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 5.11 (dd, J = 10.9 und 6.5, 1H), 6.85-6.88 (m, 1H), 6.91-6.94 (m, 1H), 7.14-7.24 (m, 4H), 7.40-7.44 (m, 1H).

LC/MS (Methode 2): R_t = 3.12 min.; MS (ESIpos): m/z = 445 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Beispiel 6A

[7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-essigsäure-ethylester



505 mg der Verbindung aus Beispiel 3A (1.29 mmol) werden in 5 ml THF gelöst. Bei -78°C
 20 werden 1.93 ml einer 1 M Lösung von 3-*tert.*-Butylimino-1,1,1,5,5,5-hexakis(dimethylamino)-3-[tris(dimethylamino)phosphoranylidene]amino-1 λ^5 ,3 λ^5 ,5 λ^5 -1,4-triphosphazadien in THF zugetropft und die Reaktionslösung für 30 min. bei -78°C gerührt. Es werden 0.45 ml 1-Iod-2-methylpropan (711 mg, 3.86 mmol) zugetropft und weitere 2 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 5 ml 1 N Salzsäure und Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten

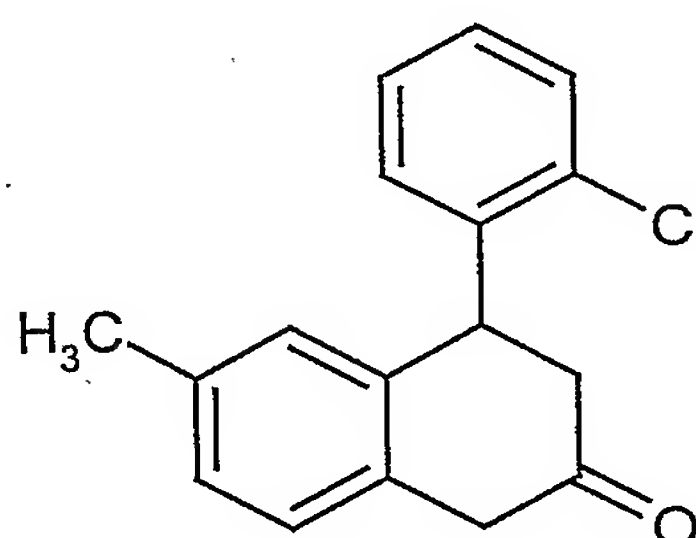
organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 149 mg (26% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.01 (d, J = 7.3, 3H), 1.02 (d, J = 6.9, 3H), 1.20 (t, J = 7.1, 3H), 1.67-1.84 (m, 2H), 2.21-2.28 (m, 1H), 3.55-4.28 (m, 6H), 4.39-4.50 (m, 1H), 5.04-5.08 (m, 1H), 6.79-6.81 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.14-7.27 (m, 4H), 7.41-7.43 (m, 1H).

LC/MS (Methode 1): R_t = 3.07 min.; MS (ESIpos): m/z = 448 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 7A

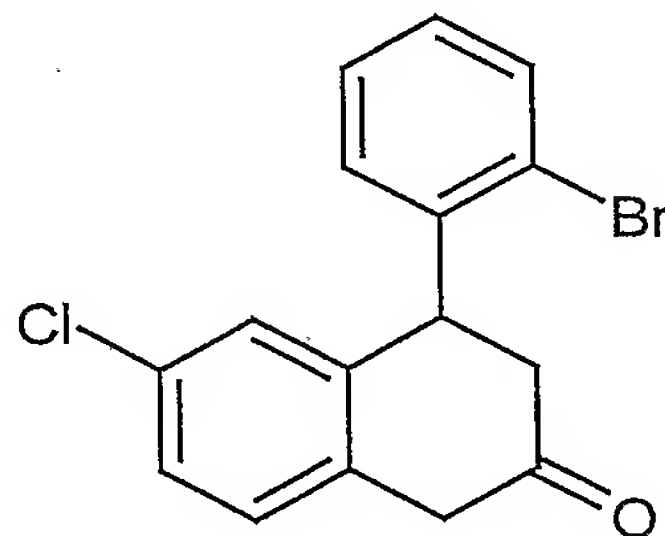
- 10 4-(2-Chlorphenyl)-6-methyl-3,4-dihydro-1H-naphthalin-2-on



- 15 Unter Argonatmosphäre werden 5.93 g Aluminiumtrichlorid (44.48 mmol) in 250 ml Dichlormethan suspendiert und bei -20°C mit einer Lösung von 5.00 g *p*-Tolyl-acetylchlorid (29.65 mmol) in 150 ml Dichlormethan versetzt. Bei -20°C wird innerhalb von 30 min eine Lösung von 6.16 g 2-Chlorstyrol (44.48 mmol) in 350 ml Dichlormethan zugetropft. Die Reaktionsmischung wird auf 1000 ml Eiswasser gegeben und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 15:1) gereinigt. Es werden 4.80 g (60% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.
- 20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.26 (s, 3H), 2.83-2.96 (m, 2H), 3.62 (d, J = 20.4, 1H), 3.72 (d, J = 20.4, 1H), 4.93 (t, J = 6.5, 1H), 6.57 (s, 1H), 6.84-6.87 (m, 1H), 7.06-7.23 (m, 4H), 7.42-7.45 (m, 1H).

HPLC (Methode 5): R_t = 5.15 min.; MS (CI): m/z = 288 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$.

Beispiel 8A4-(2-Bromphenyl)-6-chlor-3,4-dihydro-1*H*-naphthalin-2-on

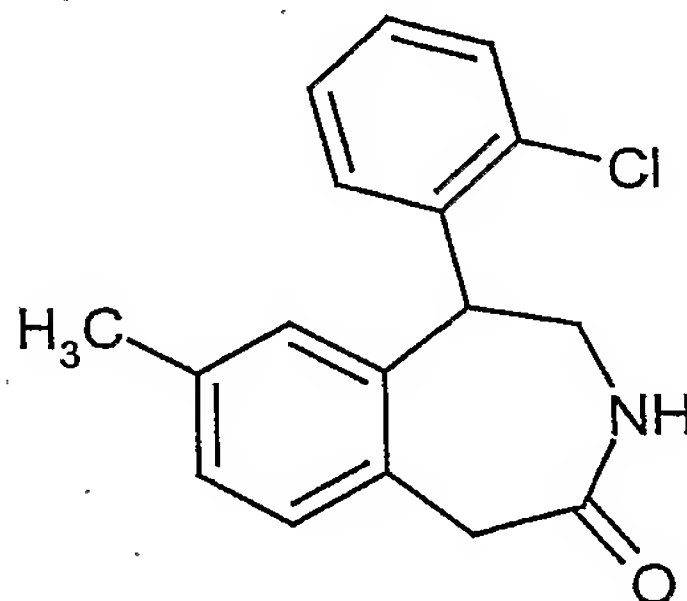
5 Unter Argonatmosphäre werden bei 0°C 5.01 g Aluminiumtrichlorid (38.24 mmol) in 400 ml Dichlormethan suspendiert und bei gleicher Temperatur mit einer Lösung von 4.82 g 4-Chlorphenyl-acetylchlorid (25.49 mmol) in 200 ml Dichlormethan versetzt. Bei 0°C wird innerhalb von 30 min eine Lösung von 7.00 g 2-Bromstyrol (38.24 mmol) in 500 ml Dichlormethan zugetropft. Nach 10 min Rühren bei 0°C wird die Reaktionsmischung auf 1000 ml Eiswasser gegeben und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natrium-

10 sulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan/Essigsäureethylester 25:1 → 15:1) gereinigt. Es werden 4.46 g (51% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.88 (d, *J* = 7.0, 2H), 3.65 (d, *J* = 20.4, 1H), 3.74 (d, *J* = 20.4, 1H), 4.93 (t, *J* = 7.0, 1H), 6.88-6.91 (m, 2H), 7.15-7.29 (m, 2H), 7.42-7.29 (m, 2H), 7.65 (dd, *J* = 7.9, *J* = 1.2, 1H).

15

HPLC (Methode 5): *R*_t = 5.22 min.; MS (CI): *m/z* = 352 [M+NH₄]⁺.

Beispiel 9A5-(2-Chlorphenyl)-7-methyl-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-2-on

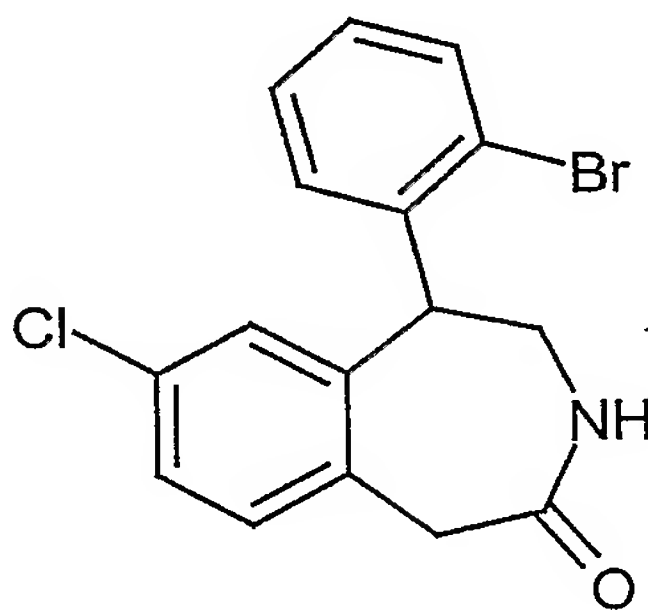
4.80 g der Verbindung aus Beispiel 7A (17.73 mmol) werden in 250 ml Dichlormethan gelöst und mit 20.0 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Unter Eiskühlung wird eine Lösung von 3.06 g Trimethylsilylazid (3.53 ml, 26.59 mmol) in 55 ml Dichlormethan zugetropft. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktionsmischung dann auf 1500 ml Eiswasser gegeben. Durch portionsweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat wird die wässrige Phase schwach basisch gestellt (pH 8). Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan / Essigsäureethylester 2:3 → 1:2) gereinigt. Es werden 1.48 g (29% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 2.18 (s, 3H), 3.58-3.68 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 3.88 (d, J = 14.5, 1H), 3.97 (d, J = 14.5, 1H), 4.90-4.94 (m, 1H), 5.54-5.64 (m, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.73-6.76 (m, 1H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.07-7.20 (m, 3H), 7.39-7.42 (m, 1H).

HPLC (Methode 5): R_t = 4.51 min.; MS (CI): m/z = 286 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 10A

5-(2-Bromphenyl)-7-chlor-1,3,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-2-on



5.80 g der Verbindung aus Beispiel 8A (17.28 mmol) werden in 250 ml Dichlormethan gelöst und mit 20.0 ml konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Unter Eiskühlung wird eine Lösung von 2.99 g Trimethylsilylazid (3.44 ml, 25.92 mmol) in 55 ml Dichlormethan zugetropft. Es wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktionsmischung dann auf 1500 ml Eiswasser gegeben. Durch portionsweise Zugabe von Natriumhydrogencarbonat wird die wässrige Phase schwach basisch gestellt (pH 8). Die organische Phase wird abgetrennt und die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer

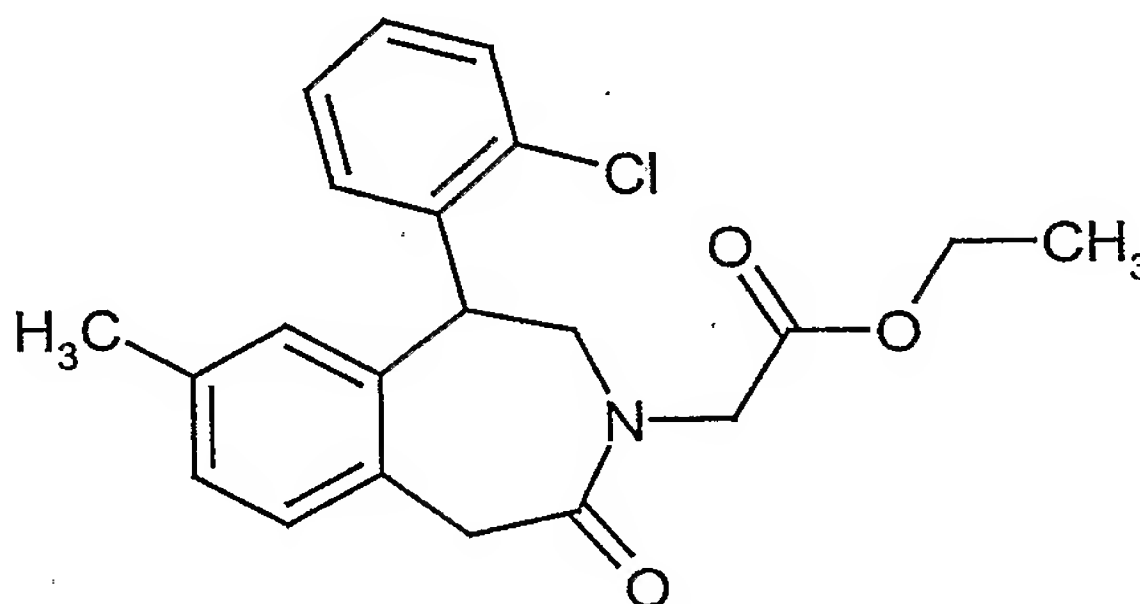
eingengt. Der Rückstand wird durch Chromatographie an Kieselgel (Laufmittel: Cyclohexan / Essigsäureethylester 1:1 → 1:3) gereinigt. Es werden 1.59 g (24% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 3.62-3.69 (m, 1H), 3.84-3.91 (m, 1H), 3.94 (s, 2H), 4.91 (dd, *J* = 6.7, *J* = 3.9, 1H), 5.63-5.67 (m, 1H), 6.72-6.75 (m, 1H), 6.86 (s, 1H), 7.10-7.22 (m, 4H), 7.61 (dd, *J* = 7.9, *J* = 1.3, 1H).

HPLC (Methode 6): *R*_t = 4.63 min.; MS (CI): *m/z* = 367 [M+NH₄]⁺.

Beispiel 11A

[1-(2-Chlorphenyl)-8-methyl-4-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-essigsäureethylester



10

1400 mg der Verbindung aus Beispiel 9A (4.90 mmol) werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst und mit 3192 mg Cäsiumcarbonat (9.80 mmol) versetzt. Es werden 1.09 ml Bromessigsäureethylester (1636 mg, 9.80 mmol) zugetropft und die Suspension bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wird Wasser hinzugefügt und die Mischung dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 670 mg (37% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

15

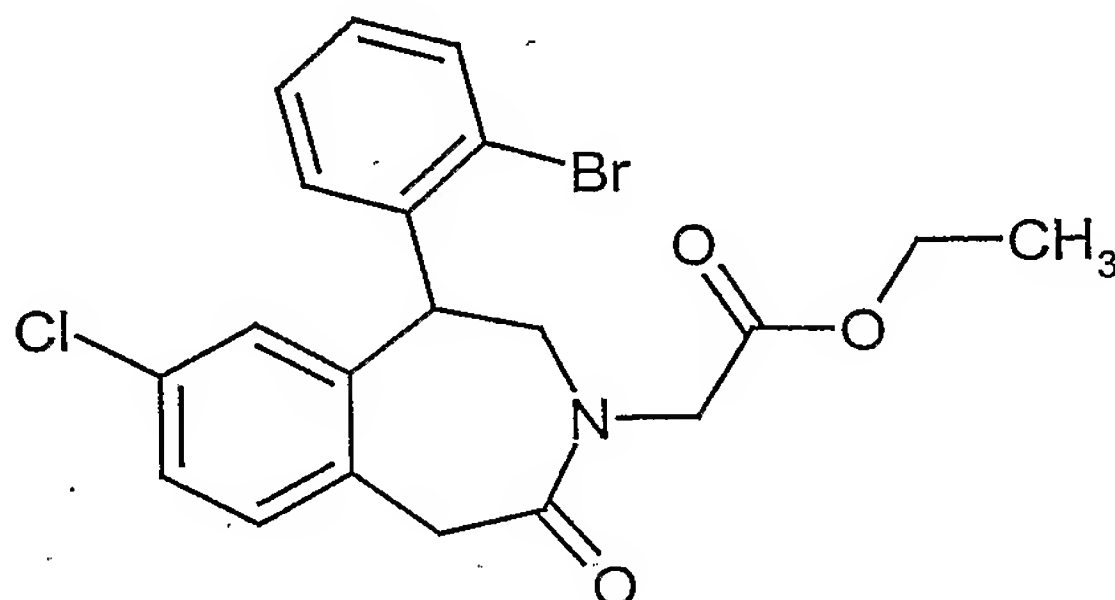
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.22 (t, *J* = 7.2, 3H), 2.18 (s, 3H), 3.27 (d, *J* = 17.5, 1H), 3.85-4.18 (m, 6H), 4.22 (d, *J* = 17.5, 1H), 4.99-5.02 (m, 1H), 6.68-6.72 (m, 2H), 6.97-6.99 (m, 1H), 7.08-7.21 (m, 3H), 7.40-7.42 (m, 1H).

20

LC/MS (Methode 2): *R*_t = 2.67 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 372 [M+H]⁺.

Beispiel 12A

[1-(2-Bromphenyl)-8-chlor-4-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-essigsäureethylester

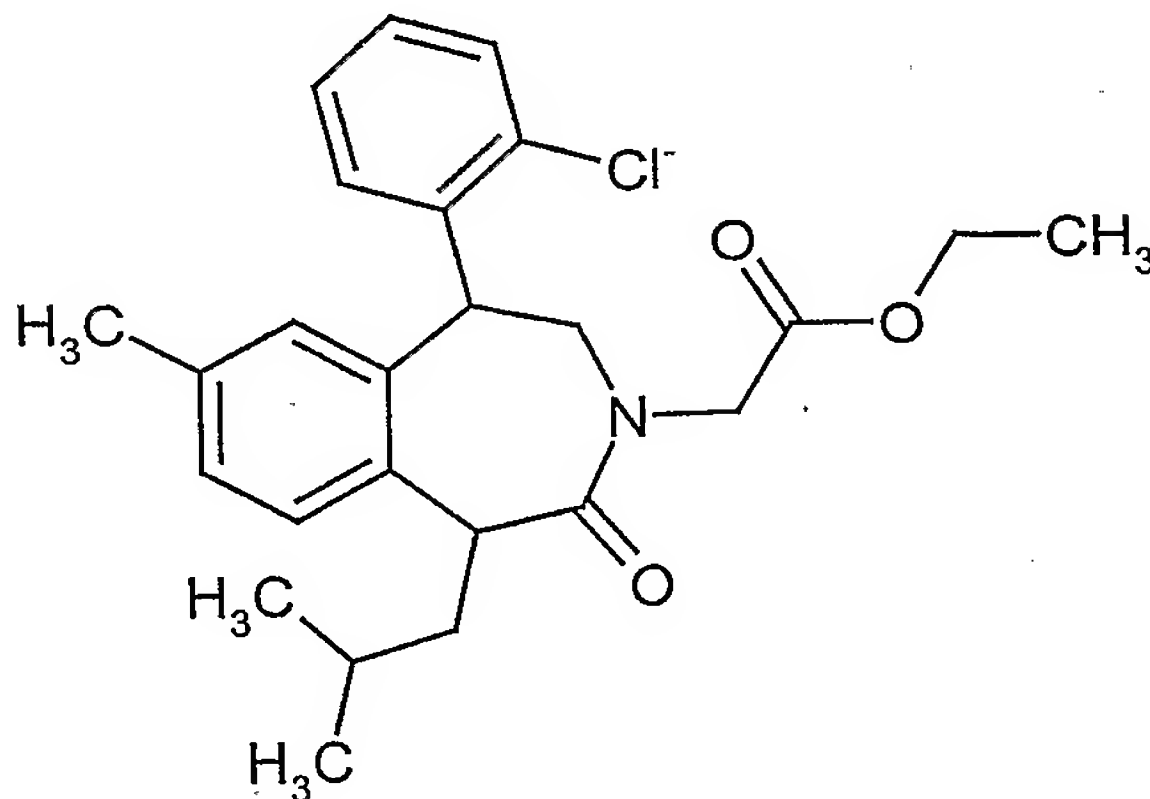


- 5 1500 mg der Verbindung aus Beispiel 10A (4.28 mmol) werden in 30 ml Dimethylformamid gelöst und mit 2788 mg Cäsiumcarbonat (8.56 mmol) versetzt. Es werden 0.95 ml Brom-essigsäureethylester (1429 mg, 8.56 mmol) zugetropft und die Suspension bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wird Wasser hinzugefügt und die Mischung dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Eluent:
- 10 Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 450 mg (24% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 6): $R_t = 5.08$ min.; MS (CI): $m/z = 453$ $[M+NH_4]^+$.

Beispiel 13A

- 15 [5-(2-Chlorphenyl)-1-isobutyl-7-methyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-essigsäureethylester



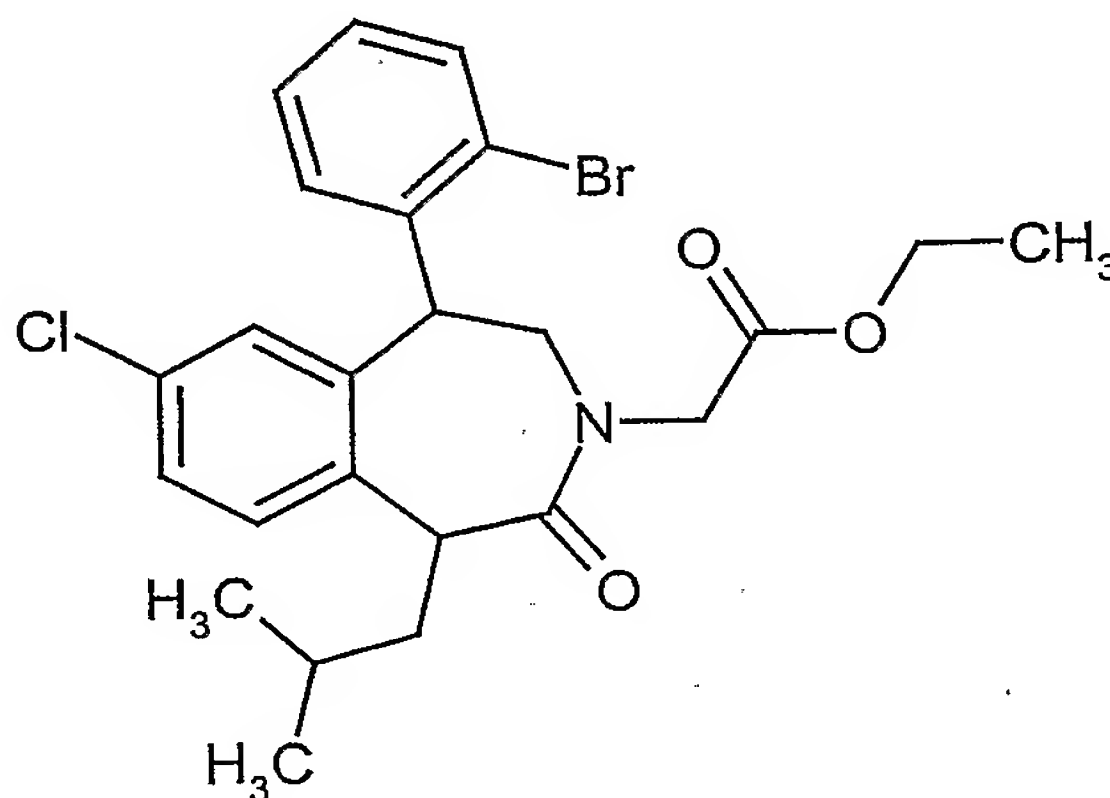
660 mg der Verbindung aus Beispiel 11A (1.77 mmol) werden in 9.2 ml THF gelöst. Bei -78°C werden 2.66 ml einer 1 M Lösung von 3-*tert*.-Butylimino-1,1,1,5,5,5-hexakis(dimethylamino)-3-[tris(dimethylamino)phosphoranylidene]amino-1 λ^5 ,3 λ^5 ,5 λ^5 -1,4-triphosphazadien in *n*-Hexan zuge-
5 tropft und die Reaktionslösung für 45 min. bei -78°C gerührt. Es werden 490 mg 1-Iod-2-methyl-
propan (2.66 mmol) zugetropft und weitere 3 h bei -78°C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit
25 ml 1 N Salzsäure und Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die ver-
einigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung
gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand
wird mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient
10 20:80 \rightarrow 95:5) gereinigt. Es werden 410 mg (54% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.01 (d, J = 6.2, 3H), 1.02 (d, J = 6.4, 3H), 1.20 (t, J = 7.2, 3H),
1.68-1.88 (m, 2H), 2.15-2.28 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 3.95-4.22 (m, 3H), 4.13 (q, J = 7.2, 2H), 4.38-
4.43 (m, 1H), 5.04 (t, J = 7.4, 1H), 6.72 (s, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.99-7.03 (m, 1H), 7.10-7.20
(m, 3H), 7.39-7.42 (m, 1H).

15 LC/MS (Methode 2): R_t = 3.21 min.; MS (ESIpos): m/z = 428 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 14A

[5-(2-Bromphenyl)-7-chlor-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-essigsäure-
ethylester



20 440 mg der Verbindung aus Beispiel 12A (1.01 mmol) werden in 5.2 ml THF gelöst. Bei -78°C werden 1.51 ml einer 1 M Lösung von 3-*tert*.-Butylimino-1,1,1,5,5,5-hexakis(dimethylamino)-3-[tris(dimethylamino)phosphoranylidene]amino-1 λ^5 ,3 λ^5 ,5 λ^5 -1,4-triphosphazadien in *n*-Hexan (1.51 mmol) zugetropft und die Reaktionslösung für 30 min. bei -78°C gerührt. Es werden 278 mg 1-Iod-2-methylpropan (1.51 mmol) zugetropft und weitere 3 h bei -78°C gerührt. Die Reaktions-

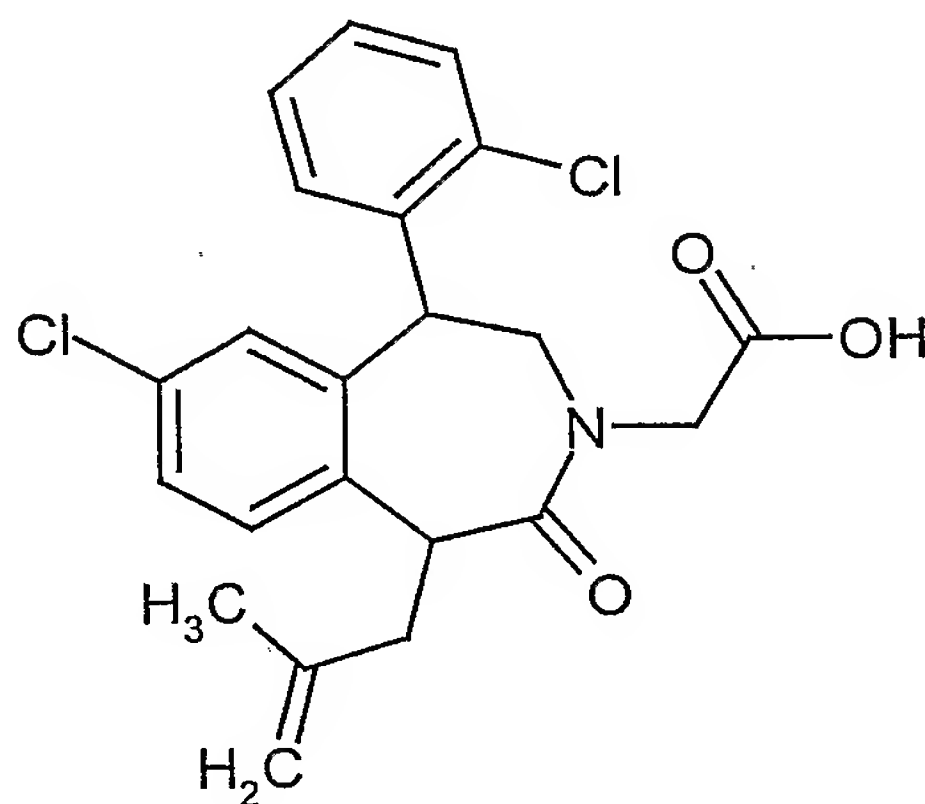
lösung wird mit 14 ml 1 N Salzsäure und Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 200 mg (40% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.01 (d, *J* = 6.2, 3H), 1.02 (d, *J* = 6.4, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.2, 3H), 1.66-1.87 (m, 2H), 2.20-2.30 (m, 1H), 3.83-4.19 (m, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.2, 2H), 4.23 (d, *J* = 17.4, 1H), 4.41-4.48 (m, 1H), 5.05 (t, *J* = 7.6, 1H), 6.78-6.81 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.09-7.24 (m, 4H), 7.61 (dd, *J* = 7.8, *J* = 1.4, 1H).

LC/MS (Methode 3): *R*_t = 3.24 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 492 [M+H]⁺.

Ausführungsbeispiele:Beispiel 1

[7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-(2-methylallyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-essigsäure



5

21 mg der Verbindung aus Beispiel 5A (0.05 mmol) werden in 1 ml Dioxan/Wasser (1:1) gelöst und mit 70 µl 1 M Natronlauge versetzt. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 5 ml 1 M Salzsäure zugegeben und die Mischung dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 11 mg (54% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

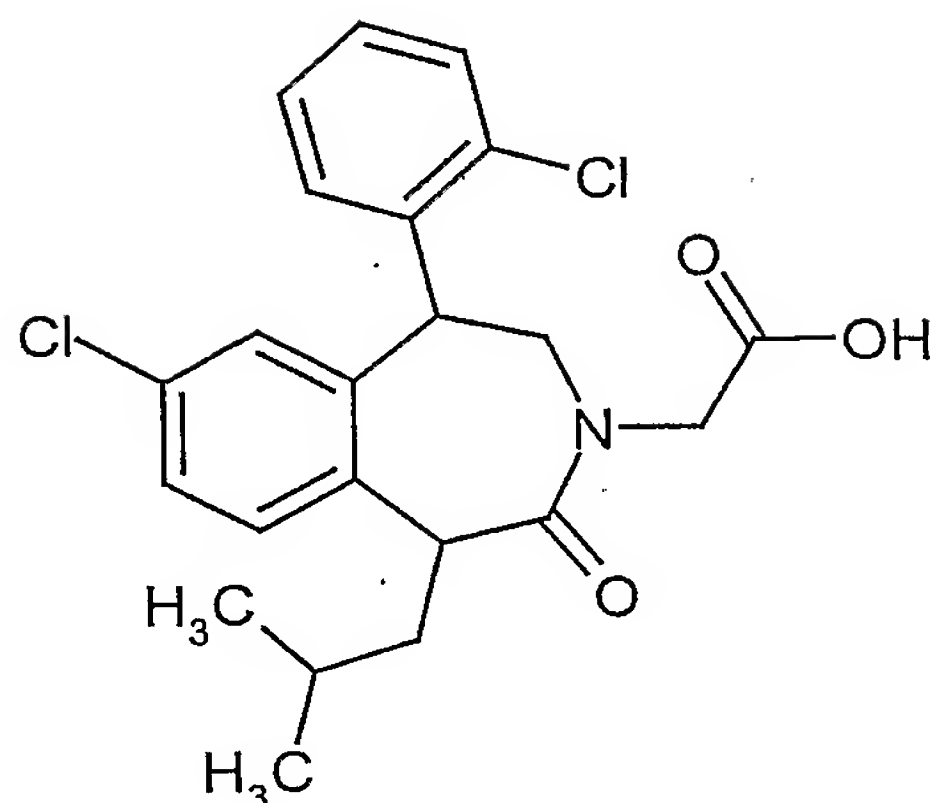
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 2.69 (dd, *J* = 16.0 und 6.5, 1H), 2.95 (dd, *J* = 16.0 und 8.2, 1H), 3.78-4.06 (m, 2H), 4.09-4.29 (m, 2H), 4.64 (d, *J* = 7.5, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 5.07 (dd, 10.1 und 6.1, 1H), 6.79-6.85 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.14-7.27 (m, 4H), 7.41-7.46 (m, 1H).

15

LC/MS (Methode 3): *R*_t = 2.68 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 418 [M+H]⁺.

Beispiel 2

[7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-essigsäure

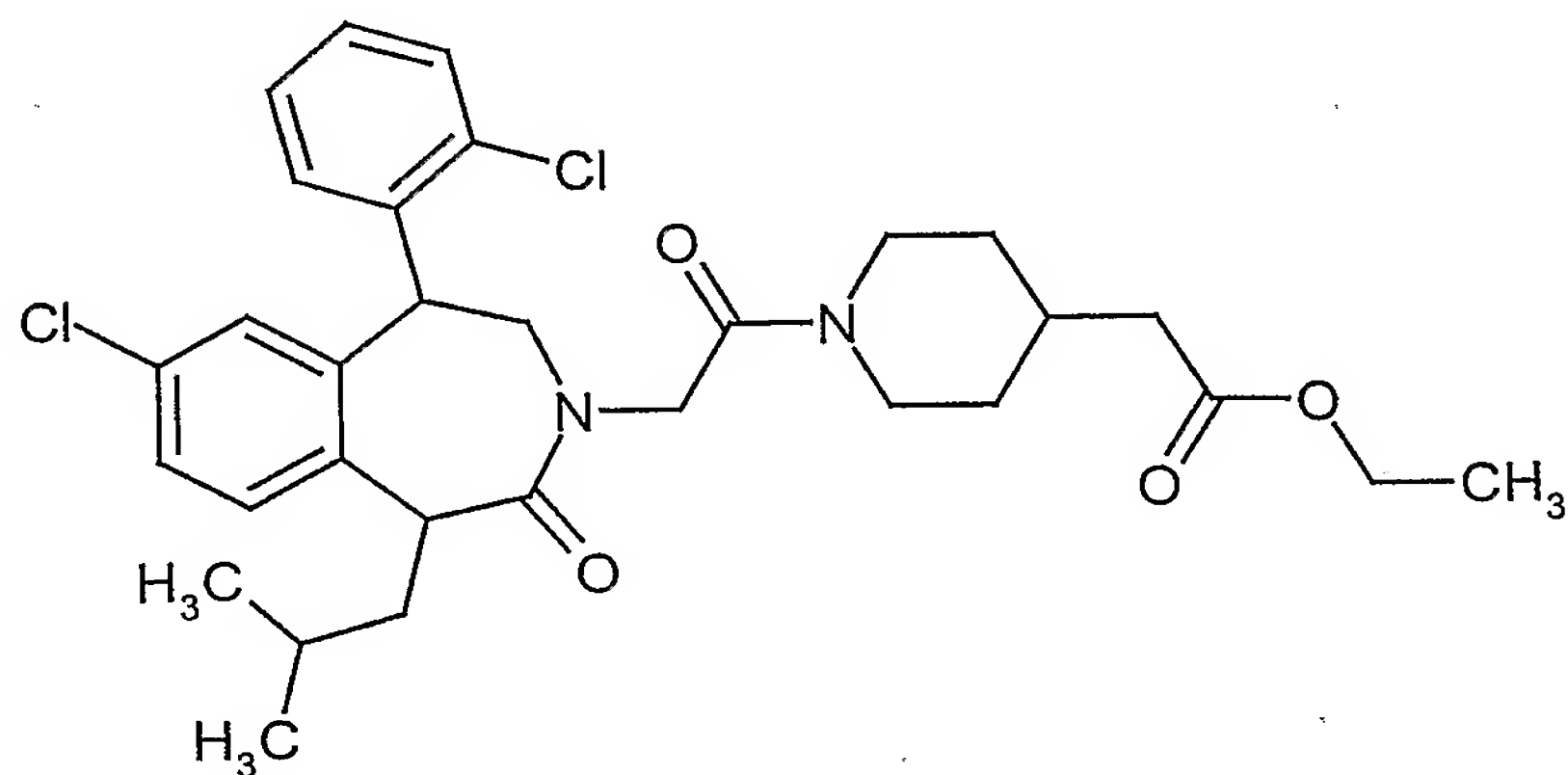


62 mg der Verbindung aus Beispiel 6A (0.14 mmol) werden in 1 ml Dioxan/Wasser (1:1) gelöst und mit 210 μ l 1 M Natronlauge versetzt. Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Es werden 5 ml 1 M Salzsäure zugegeben und die Mischung dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 \rightarrow 95:5) gereinigt. Es werden 49 mg (83% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.65$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 420$ $[M+H]^+$.

10 Beispiel 3

(1-{2-[7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäureethylester



47 mg der Verbindung aus Beispiel 2 (0.11 mmol) werden in 2 ml Dichlormethan gelöst. Es werden 35 mg 4-Piperidylessigsäureethylester-Hydrochlorid (0.17 mmol), 18 mg 1-Hydroxy-1*H*-benzotriazol-Hydrat (0.13 mmol), 26 mg 1-Ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimid-Hydro-

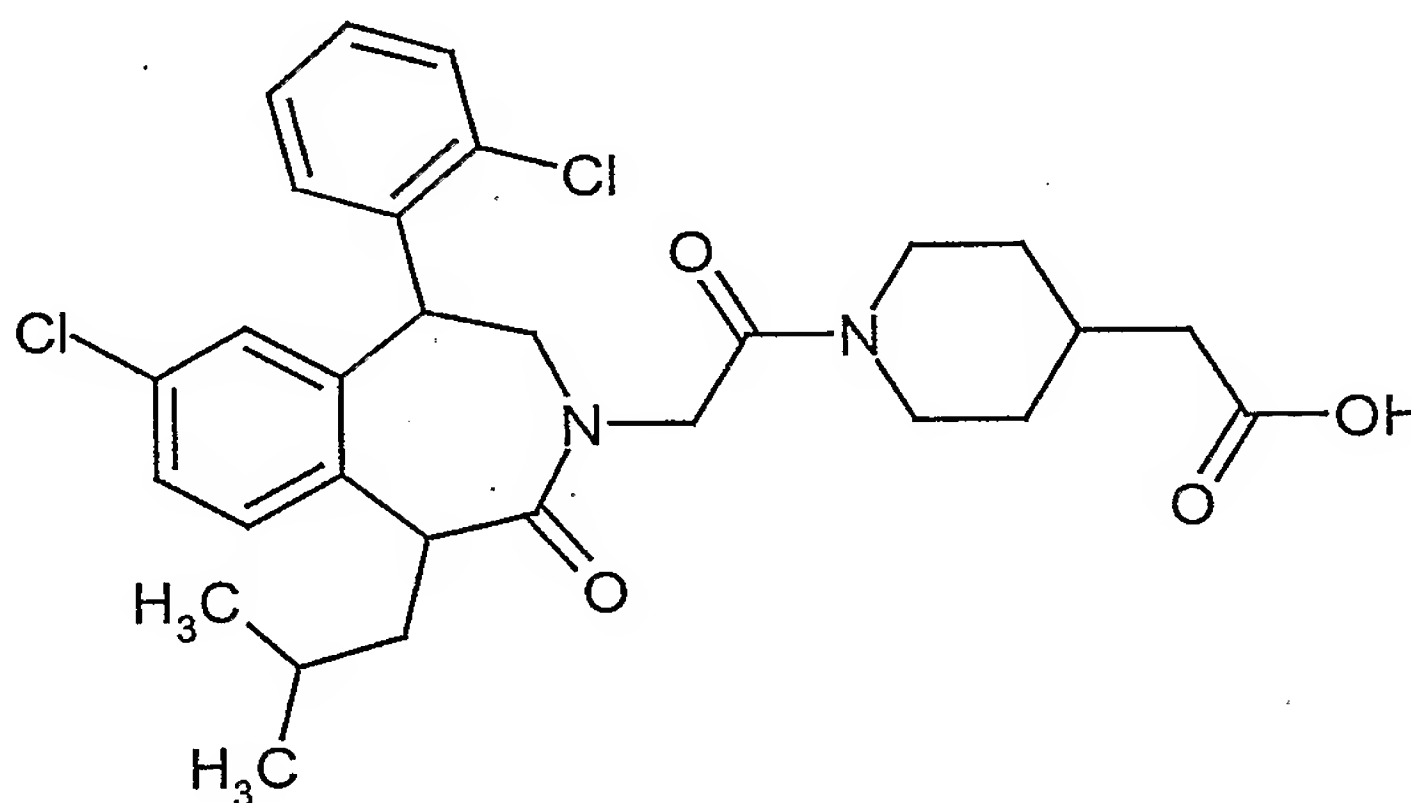
chlorid (0.13 mmol) und 22 mg *N,N*-Diisopropylethylamin (0.17 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, dann am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) gereinigt. Es werden 34 mg (53% d. Th.) der Titelver-

5 bindung erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 3.04$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 573$ $[M+H]^+$.

Beispiel 4

(1-{2-[7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure



10

30 mg der Verbindung aus Beispiel 3 (0.05 mmol) werden in 1 ml Dioxan/Wasser (1:1) gelöst. Es werden 80 μ l 1 M Natronlauge zugegeben und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Es wird mit 1 M Salzsäure auf pH 1 angesäuert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 25 mg (100% d. Th.) der Titelver-

15 bindung erhalten.

LC/MS (Methode 1): $R_t = 2.76$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 545$ $[M+H]^+$.

Durch präparative HPLC an chiraler Phase werden die Enantiomeren getrennt (Daicel Chiralpak AD-H 5 μ m, Säule 250 x 20 mm; Eluent: *iso*-Hexan/Ethanol 65:35; Fluss: 20 ml/min; Detektion:

20 UV 220 nm):

Enantiomer 4-1:

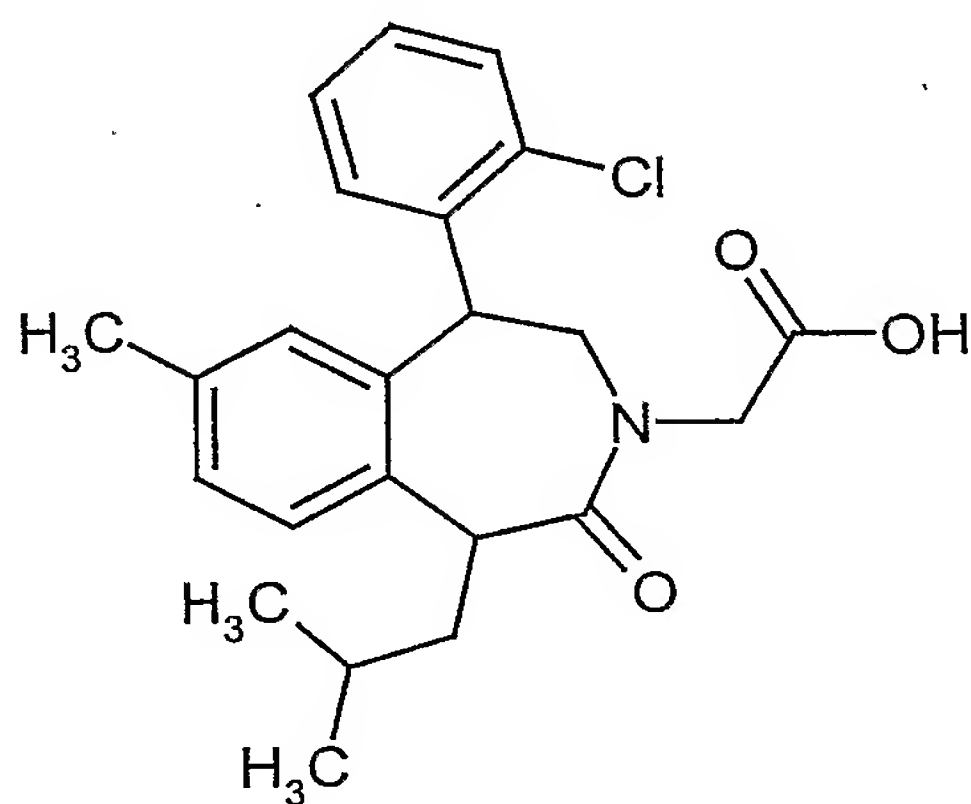
$R_t = 10.2$ min.

Enantiomer 4-2:

$R_t = 24.0$ min.

5 Beispiel 5

[5-(2-Chlorphenyl)-1-isobutyl-7-methyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-essigsäure



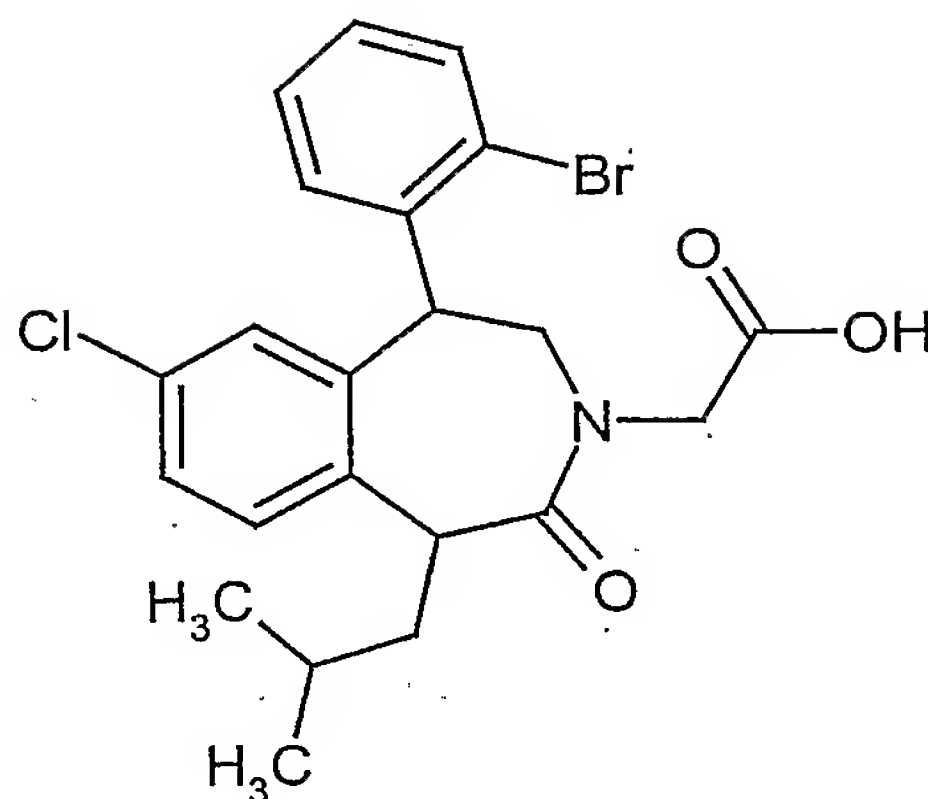
385 mg der Verbindung aus Beispiel 13A (0.90 mmol) werden in 12 ml Dioxan/Wasser (1:1) gelöst und mit 3 ml 1 N Natronlauge versetzt. Die Reaktionsmischung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser verdünnt, mit 2 N Salzsäure angesäuert und die Mischung dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Es werden 355 mg (99% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.00$ (d, $J = 6.2$, 3H), 1.01 (d, $J = 6.1$, 3H), 1.70-1.83 (m, 2H), 2.15-2.24 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 3.96-4.14 (m, 3H), 4.34-4.41 (m, 1H), 4.98-5.01 (m, 1H), 6.71-6.77 (m, 2H), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.11-7.21 (m, 3H), 7.40-7.43 (m, 1H).

HPLC (Methode 6): $R_t = 5.11$ min.

Beispiel 6

[5-(2-Bromphenyl)-7-chlor-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-essigsäure



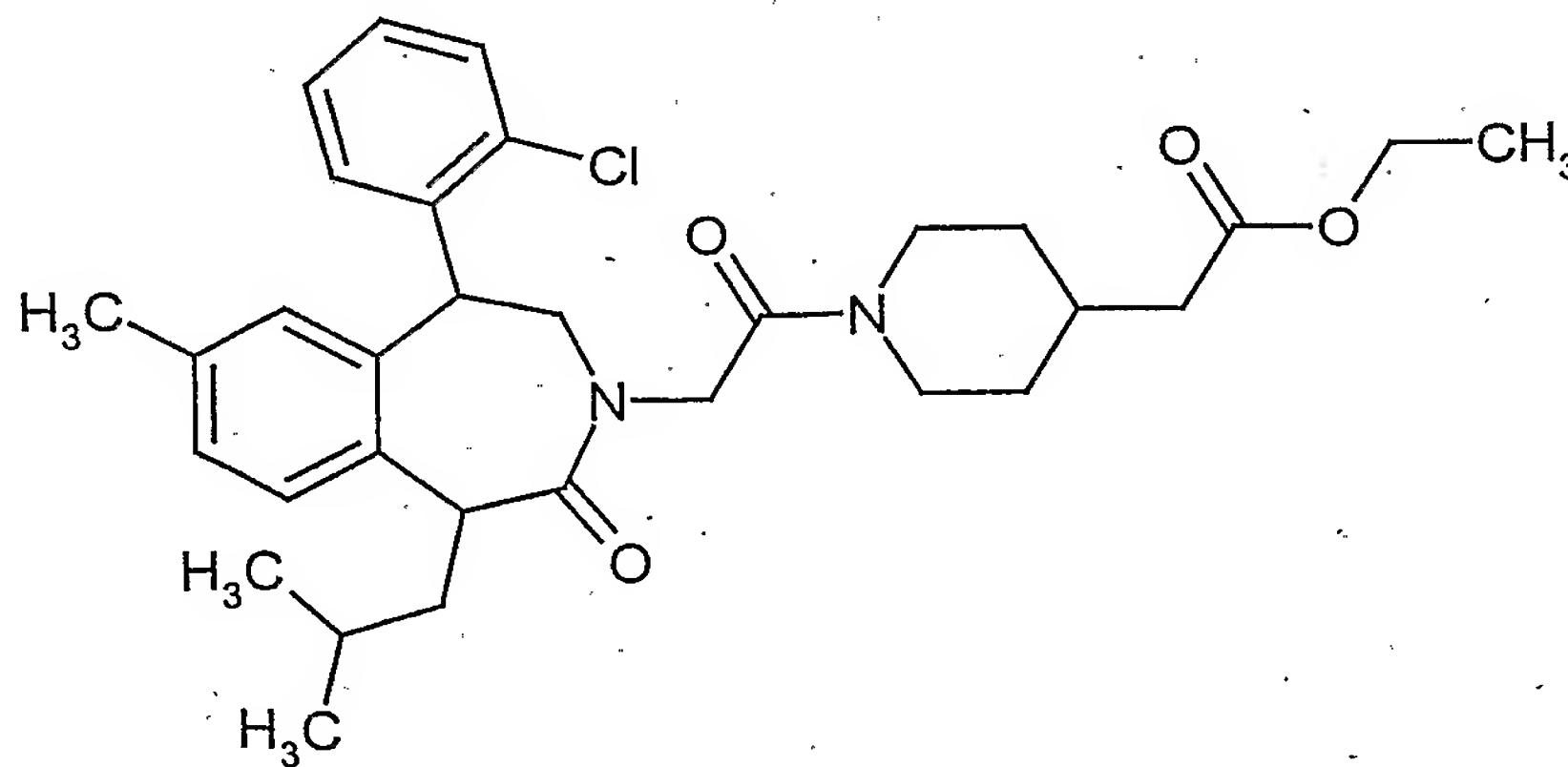
185 mg der Verbindung aus Beispiel 14A (0.38 mmol) werden in 6 ml THF/Methanol (1:1) gelöst und mit 1 ml 1 N Natronlauge versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser verdünnt, mit 2 N Salzsäure angesäuert und die Mischung dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und am Rotationsverdampfer eingeeengt. Es werden 172 mg (99% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (d, J = 6.4, 3H), 1.01 (d, J = 6.4, 3H), 1.67-1.82 (m, 2H), 2.19-2.26 (m, 1H), 3.95-4.09 (m, 2H), 4.18 (d, J = 17.4, 1H), 4.38-4.46 (m, 1H), 5.02 (t, J = 7.1, 1H), 6.73-6.79 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 7.10-7.23 (m, 4H), 7.61 (dd, J = 7.9, J = 1.1, 1H).

HPLC (Methode 6): R_t = 5.21 min.; MS (CI): m/z = 464 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Beispiel 7

(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-1-isobutyl-7-methyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäureethylester

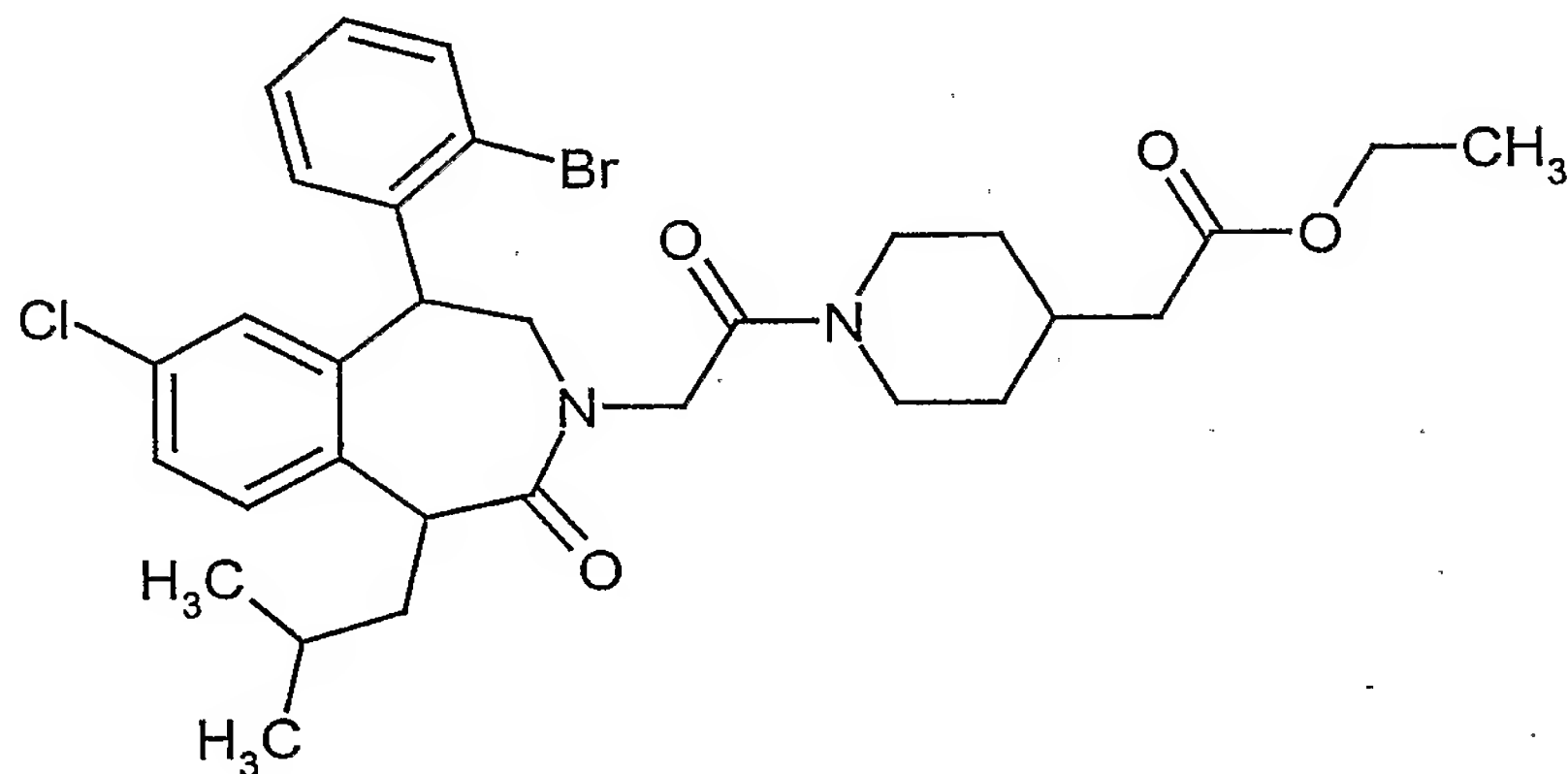


340 mg der Verbindung aus Beispiel 5 (0.85 mmol) werden in 5 ml Dimethylformamid gelöst und mit 388 mg *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (1.02 mmol) sowie 177 µl Diisopropylethylamin (132 mg, 1.02 mmol) versetzt. Nach 30 min. Rühren bei Raumtemperatur werden 212 mg 4-Piperidylessigsäureethylester-Hydrochlorid (1.02 mmol) und weitere 353 µl Diisopropylethylamin (264 mg, 2.04 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und dann direkt mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) aufgereinigt. Es werden 300 mg (64% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 6): $R_t = 5.54$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 553$ $[M+H]^+$.

10 Beispiel 8

(1-{2-[5-(2-Bromphenyl)-7-chlor-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäureethylester

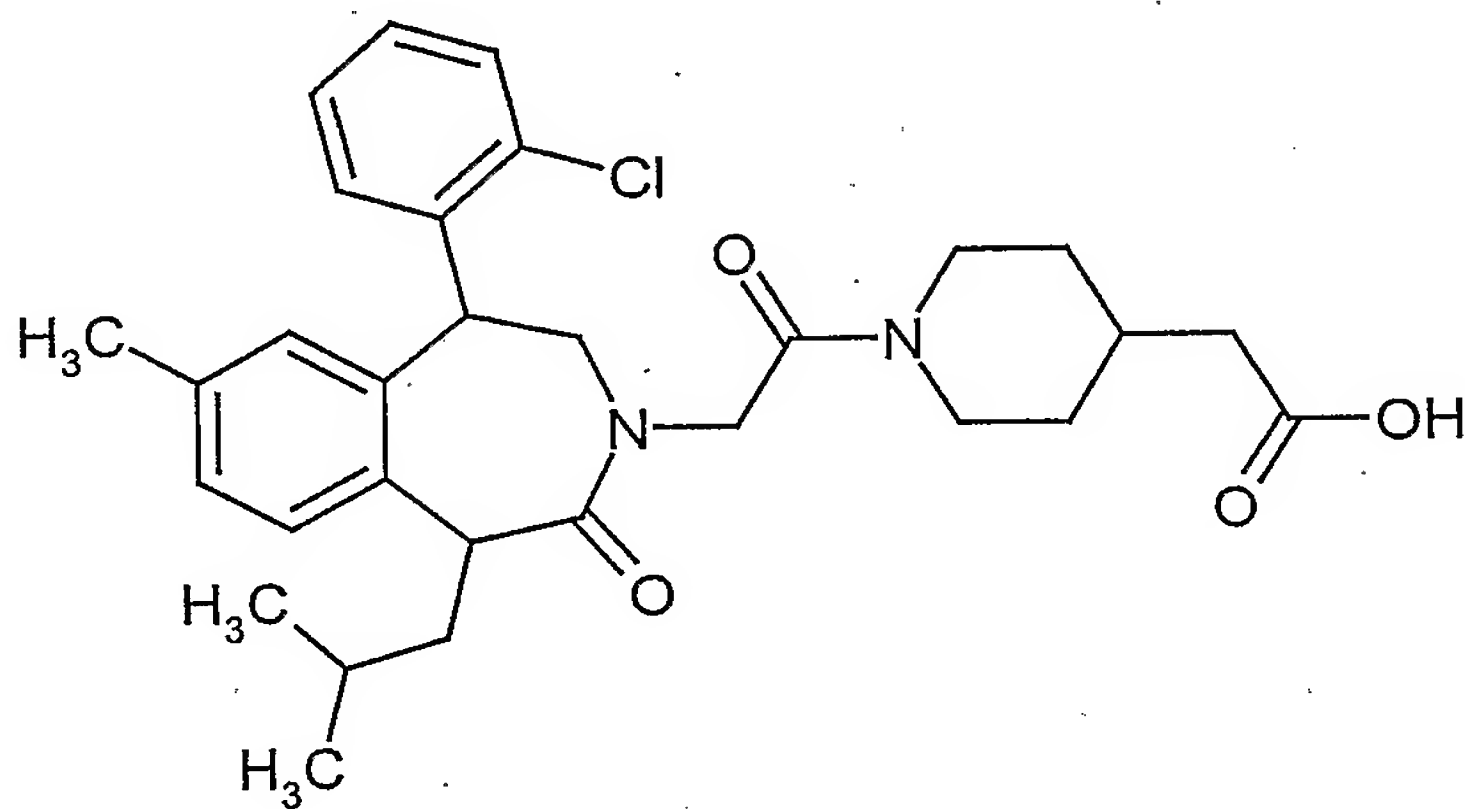


150 mg der Verbindung aus Beispiel 6 (0.32 mmol) werden in 2 ml Dimethylformamid gelöst und mit 147 mg *O*-(7-Azabenzotriazol-1-yl)-*N,N,N',N'*-tetramethyluronium-Hexafluorophosphat (HATU) (0.39 mmol) sowie 67 µl Diisopropylethylamin (50 mg, 0.39 mmol) versetzt. Nach 30 min. Rühren bei Raumtemperatur werden 80 mg 4-Piperidylessigsäureethylester-Hydrochlorid (0.39 mmol) und weitere 135 µl Diisopropylethylamin (100 mg, 0.77 mmol) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und dann direkt mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) aufgereinigt. Es werden 130 mg (65% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.24$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 618$ $[M+H]^+$.

Beispiel 9

(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-1-isobutyl-7-methyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

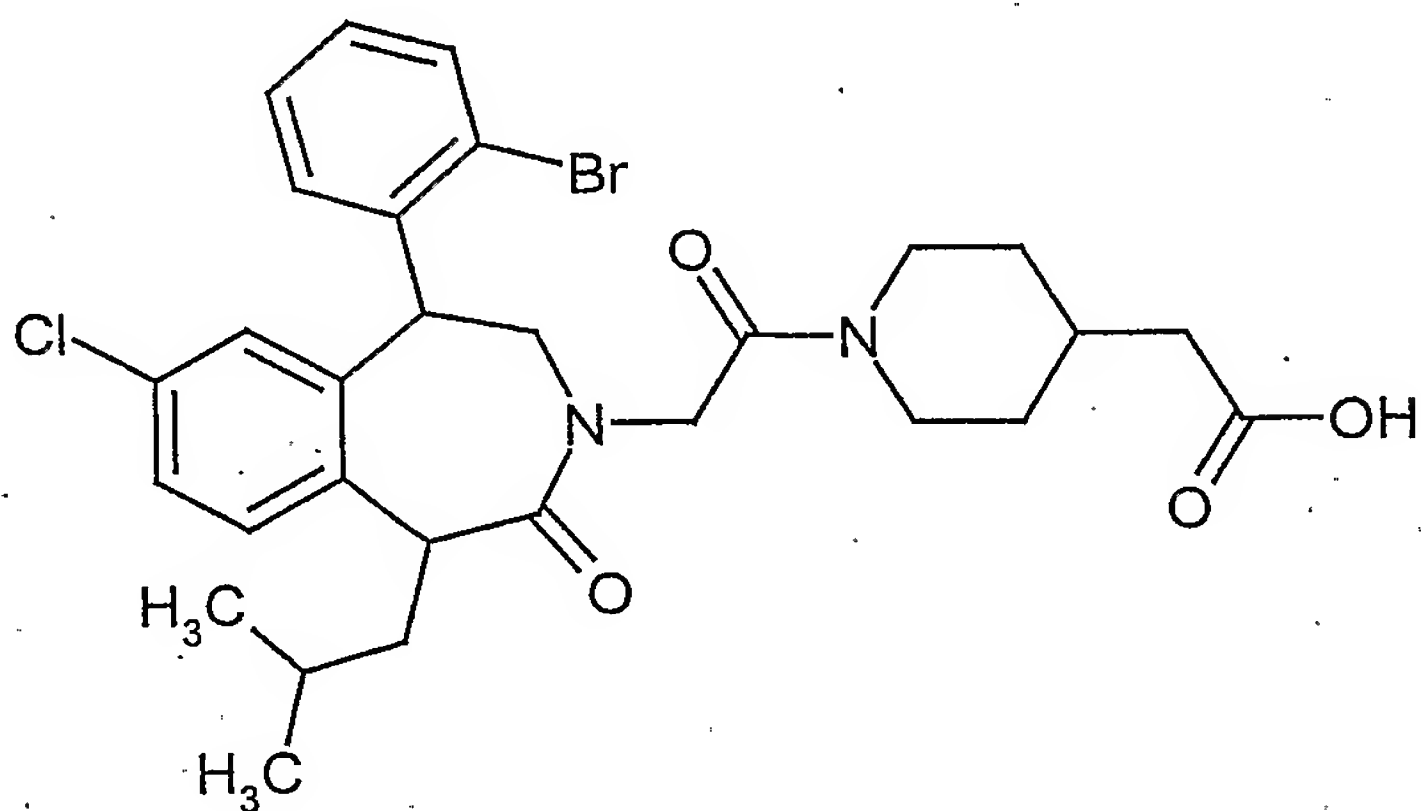


- 5 300 mg der Verbindung aus Beispiel 7 (0.54 mmol) werden in 6 ml Methanol gelöst. Es werden 1.5 ml 2 N Natronlauge zugegeben und die Reaktionsmischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser verdünnt, mit 1 N Salzsäure auf pH 1 angesäuert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mittels präparativer
- 10 HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 → 95:5) aufgereinigt. Es werden 200 mg (70% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 6): $R_t = 5.03$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 525$ $[M+H]^+$.

Beispiel 10

- 15 (1-{2-[5-(2-Bromphenyl)-7-chlor-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

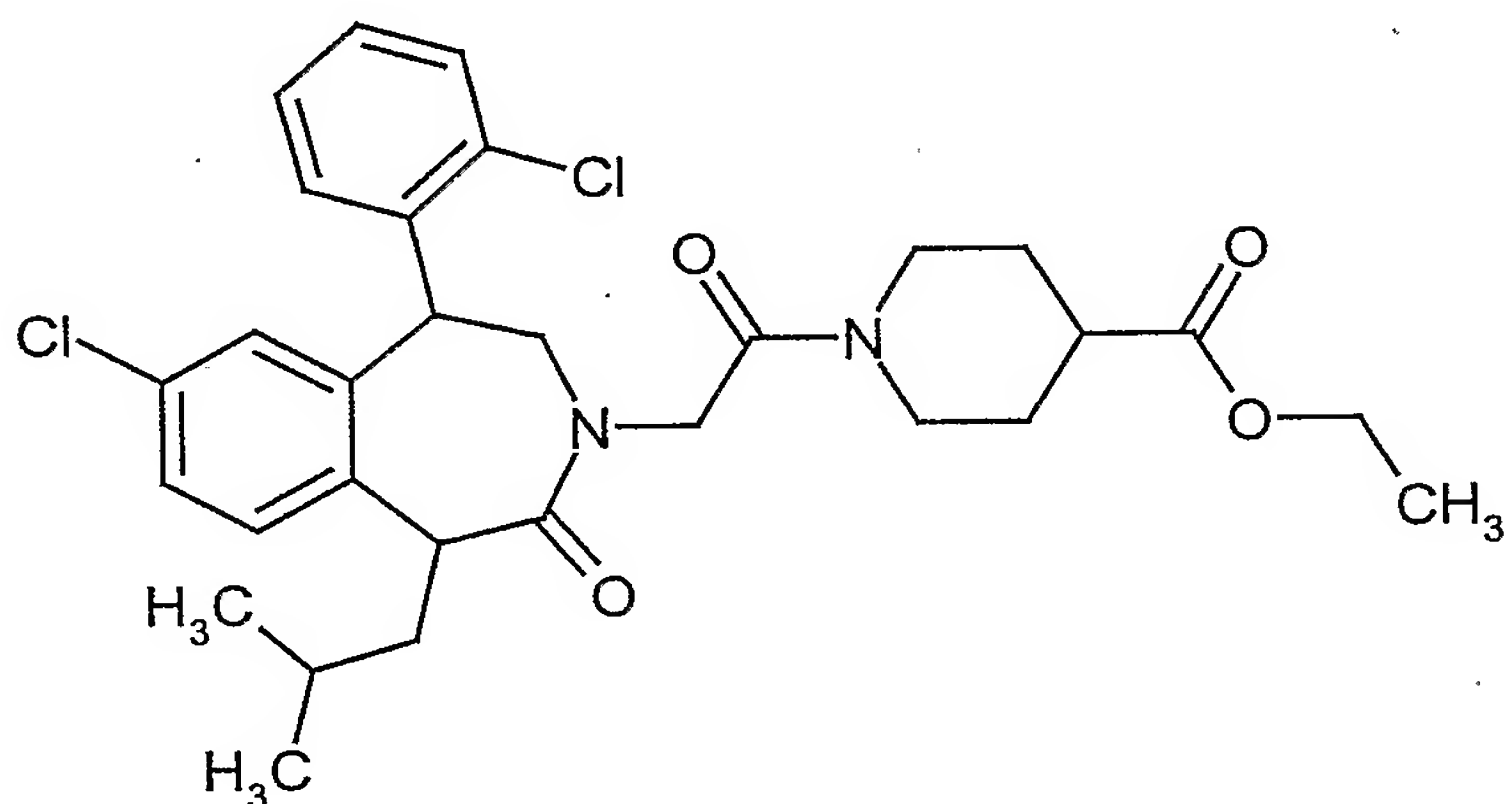


110 mg der Verbindung aus Beispiel 8 (0.18 mmol) werden in 6 ml Dioxan/Methanol (1:1) gelöst. Es werden 1.0 ml 1 N Natronlauge zugegeben und die Reaktionsmischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Es wird mit Wasser verdünnt, mit 2 N Salzsäure angesäuert und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 105 mg (100% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

HPLC (Methode 6): $R_t = 5.17$ min.

Beispiel 11

(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-7-chlor-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäureethylester



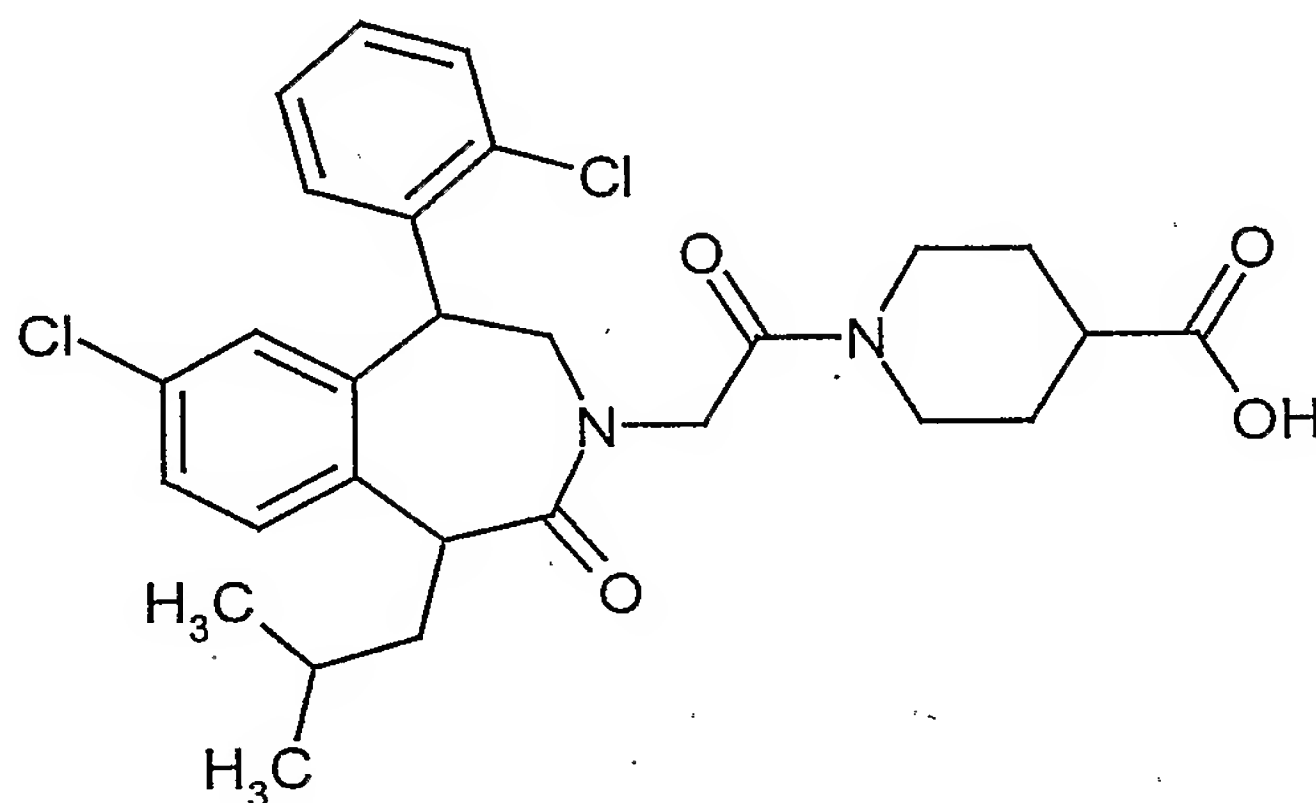
45 mg der Verbindung aus Beispiel 2 (0.11 mmol) und 18 mg Piperidin-4-carbonsäureethylester (0.11 mmol) werden in 2 ml Dimethylformamid gelöst und mit 21 mg Cyanophosphonsäurediethylester (0.12 mmol) sowie 22 μ l Triethylamin (16 mg, 0.16 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, dann mit Essigsäureethylester versetzt und mit 5%-iger Kaliumhydrogensulfat-Lösung, gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient 20:80 \rightarrow 95:5) aufgereinigt. Es werden 22 mg (36% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (d, $J = 6.2$, 3H), 1.02 (d, $J = 6.4$, 3H), 1.25 (t, $J = 7.1$, 3H), 1.46-1.91 (m, 6H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.41-2.51 (m, 1H), 2.79-3.06 (m, 2H), 3.56-3.68 (m, 1H), 3.87-4.01 (m, 1H), 4.06-4.17 (m, 1H), 4.14 (t, $J = 7.1$, 3H), 4.22-4.36 (m, 2H), 4.46-4.54 (m, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 6.83-6.87 (m, 1H), 6.91-6.92 (m, 1H), 7.14-7.22 (m, 4H), 7.40-7.42 (m, 1H).

LC/MS (Methode 3): $R_t = 3.15$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 559$ $[M+H]^+$.

Beispiel 12

(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-7-chlor-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure



5

18 mg der Verbindung aus Beispiel 11 (0.11 mmol) werden in Dioxan/Wasser (2:1) gelöst, mit 50 μ l 1 N Natronlauge versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 N Salzsäure angesäuert (pH 2) und 20 min. gerührt, wobei das Produkt als Niederschlag ausfällt. Der Niederschlag wird abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Es werden 11.7 mg (65% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

10

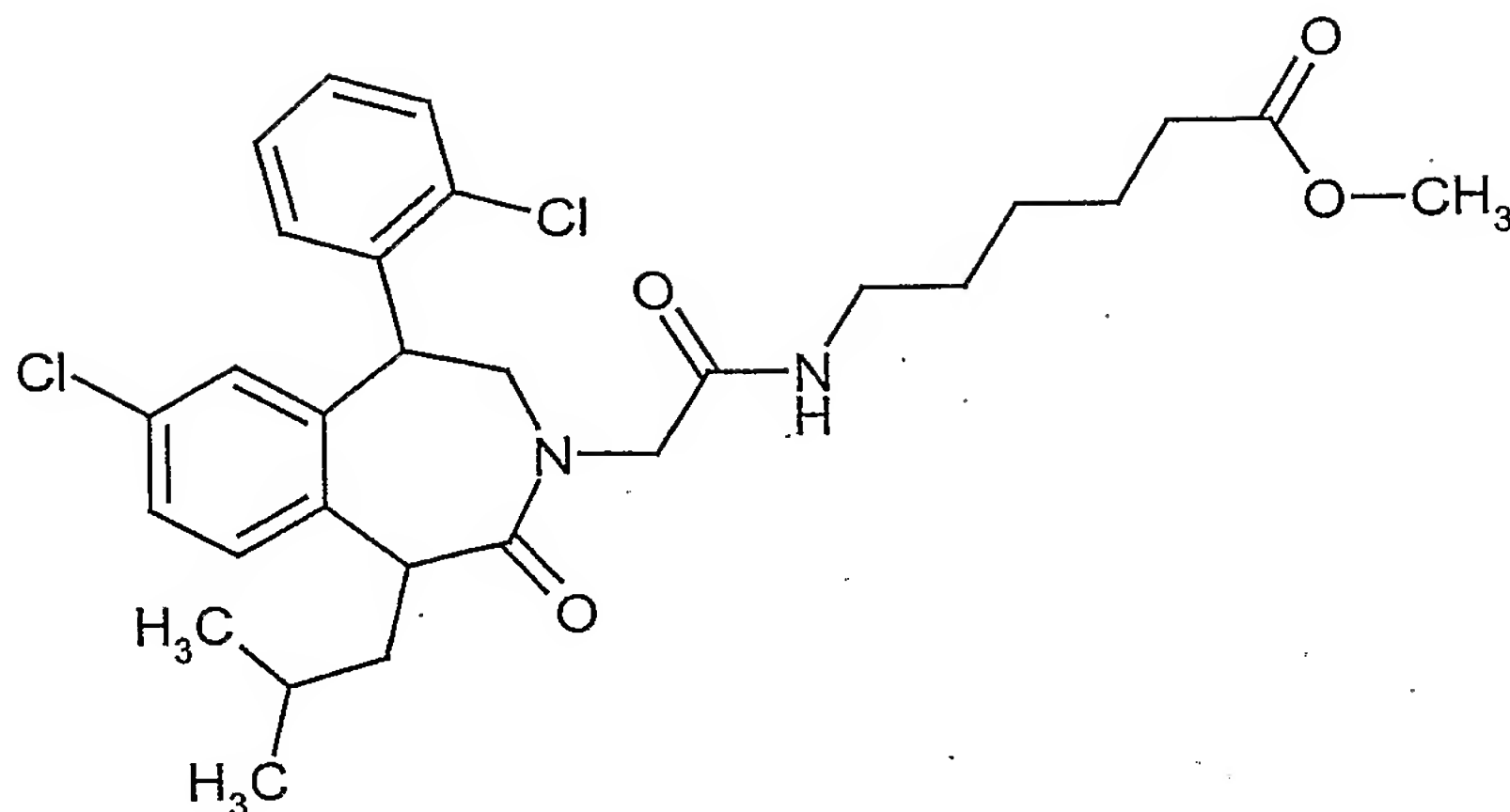
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.99$ (d, $J = 6.1$, 3H), 1.02 (d, $J = 6.4$, 3H), 1.54-1.97 (m, 6H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.48-2.56 (m, 1H), 2.80-2.89 (m, 1H), 2.93-3.05 (m, 1H), 3.58-3.70 (m, 1H), 3.85-4.53 (m, 6H), 5.00-5.05 (m, 1H), 6.82-6.89 (m, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.15-7.22 (m, 4H), 7.39-7.42 (m, 1H).

15

LC/MS (Methode 2): $R_t = 2.70$ min.; MS (ESIpos): $m/z = 531$ $[M+H]^+$.

Beispiel 13

4-{2-[7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl-amino}-hexansäuremethylester



- 45 mg der Verbindung aus Beispiel 2 (0.11 mmol) und 20 mg 6-Aminohexansäuremethylester-Hydrochlorid (0.11 mmol) werden in 2 ml Dimethylformamid gelöst und mit 21 mg Cyano-phosphonsäurediethylester (0.12 mmol) sowie 40 µl Triethylamin (27 mg, 0.27 mmol) versetzt.
- 5 Die Reaktionsmischung wird bei Raumtemperatur über Nacht gerührt, dann mit Essigsäureethyl-ester versetzt und mit 5%-iger Kaliumhydrogensulfat-Lösung, gesättigter Natriumhydrogen-carbonat-Lösung sowie gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rück-stand mittels präparativer HPLC (Eluent: Acetonitril/Wasser mit 0.1% Ameisensäure, Gradient
- 10 20:80 → 95:5) aufgereinigt. Es werden 36 mg (62% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

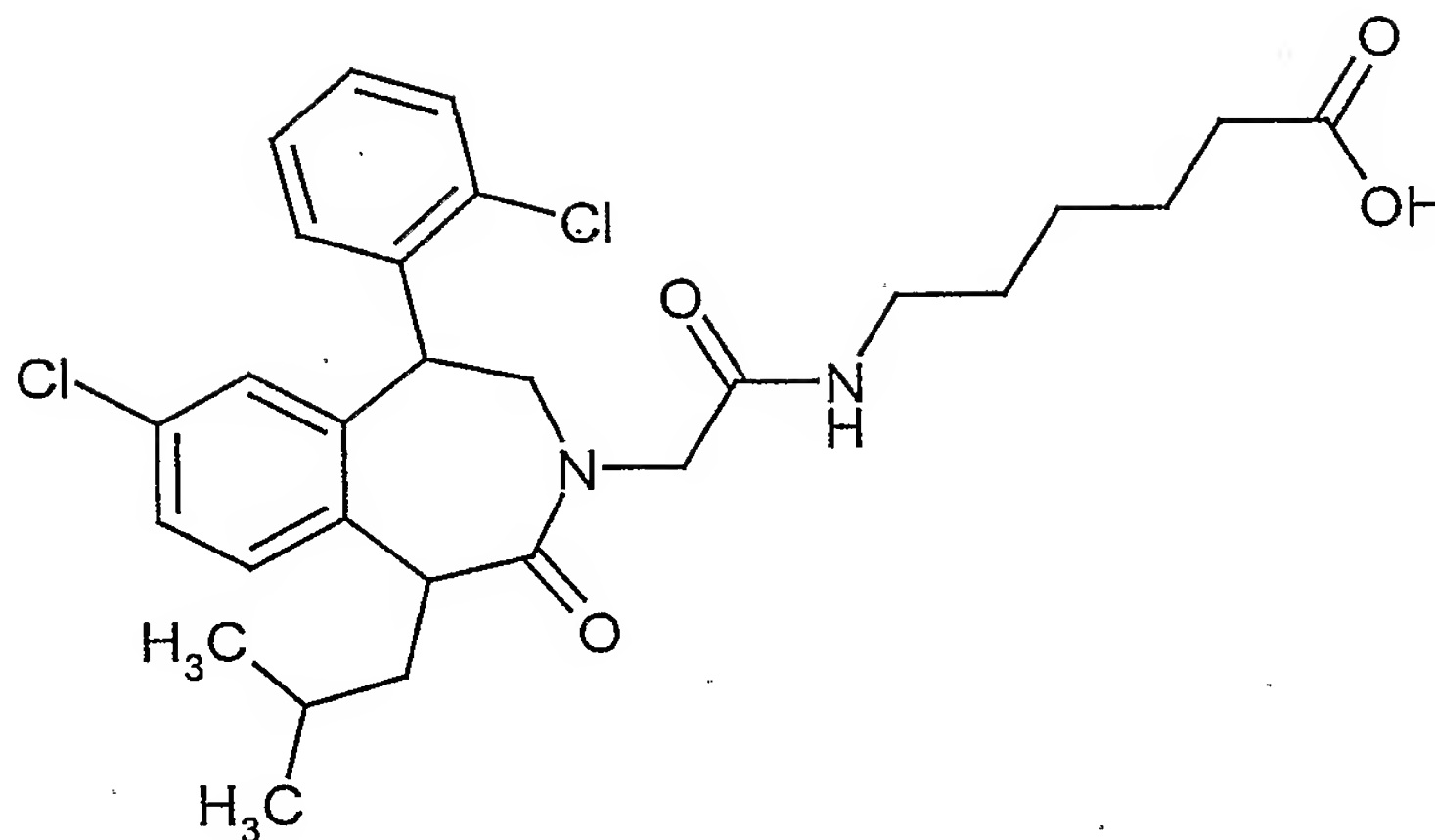
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.00 (d, *J* = 6.2, 3H), 1.03 (d, *J* = 6.2, 3H), 1.15-1.36 (m, 5H), 1.50-1.62 (m, 2H), 1.69-1.79 (m, 2H), 2.17-2.27 (m, 1H), 2.26 (t, *J* = 7.6, 2H), 3.01-3.20 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.89-3.99 (m, 1H), 4.14-4.23 (m, 1H), 4.22 (d, *J* = 15.1, 1H), 4.46-4.51 (m, 1H), 5.01 (dd, *J* = 10.2, *J* = 6.4, 1H), 5.92-5.98 (m, 1H), 6.81-6.85 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.14-7.24 (m, 4H),

15 7.42 (dd, *J* = 7.6, *J* = 1.9, 1H).

LC/MS (Methode 3): *R*_t = 3.04 min.; MS (ESIpos): *m/z* = 547 [M+H]⁺.

Beispiel 14

4-{2-[7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl-amino}-hexansäure



32 mg der Verbindung aus Beispiel 13 (0.06 mmol) werden in Dioxan/Wasser (2:1) gelöst, mit 90 μ l 1 N Natronlauge versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird mit 1 N Salzsäure angesäuert (pH 2) und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die
 5 vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Es werden 27 mg (88% d. Th.) der Titelverbindung erhalten.

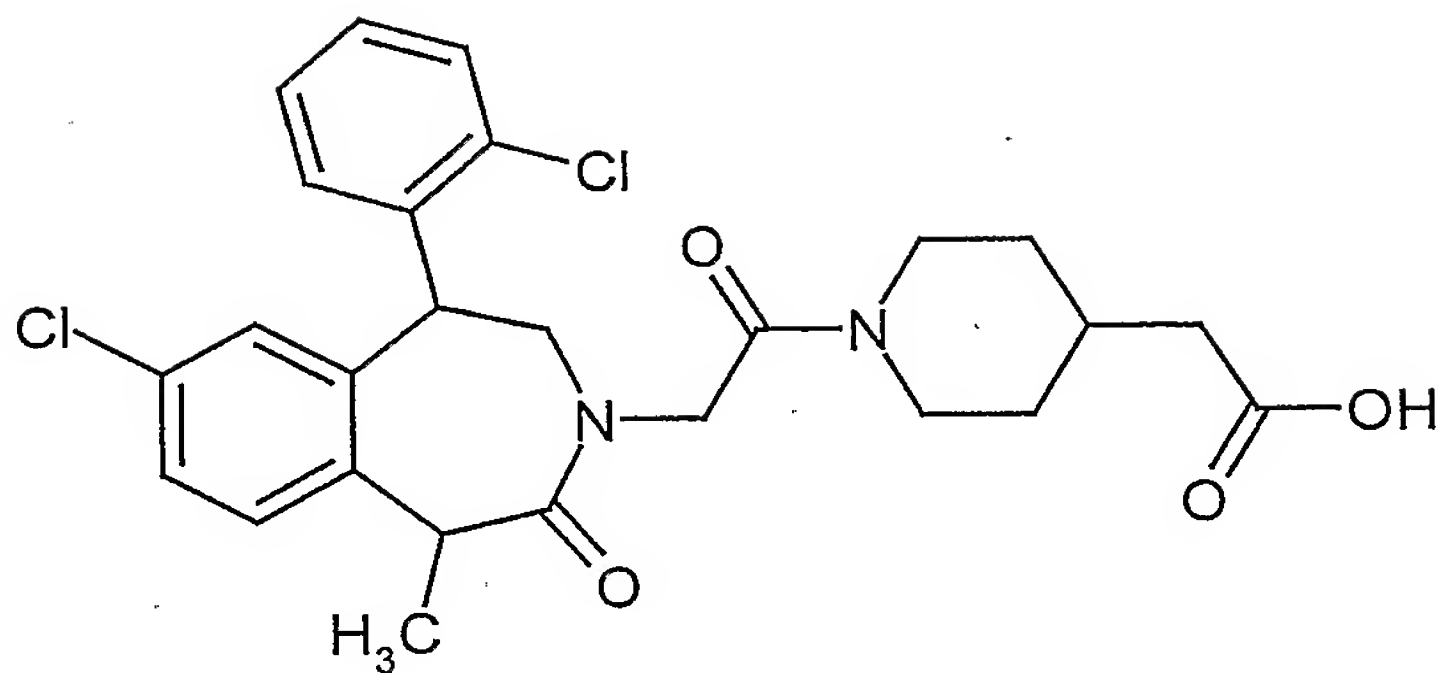
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.00 (d, J = 6.1, 3H), 1.02 (d, J = 6.1, 3H), 1.18-1.38 (m, 5H), 1.58 (sept, J = 7.3, 2H), 1.68-1.78 (m, 2H), 2.20-2.24 (m, 1H), 2.23 (t, J = 7.3, 2H), 3.04-3.20 (m, 2H), 3.91-4.02 (m, 1H), 4.15-4.24 (m, 1H), 4.24 (d, J = 14.9, 1H), 4.47-4.53 (m, 1H), 4.99-5.04
 10 (m, 1H), 6.01-6.05 (m, 1H), 6.81-6.86 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 7.16-7.23 (m, 4H), 7.42 (dd, J = 7.6, J = 1.5, 1H).

LC/MS (Methode 3): R_t = 2.68 min.; MS (ESIpos): m/z = 533 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

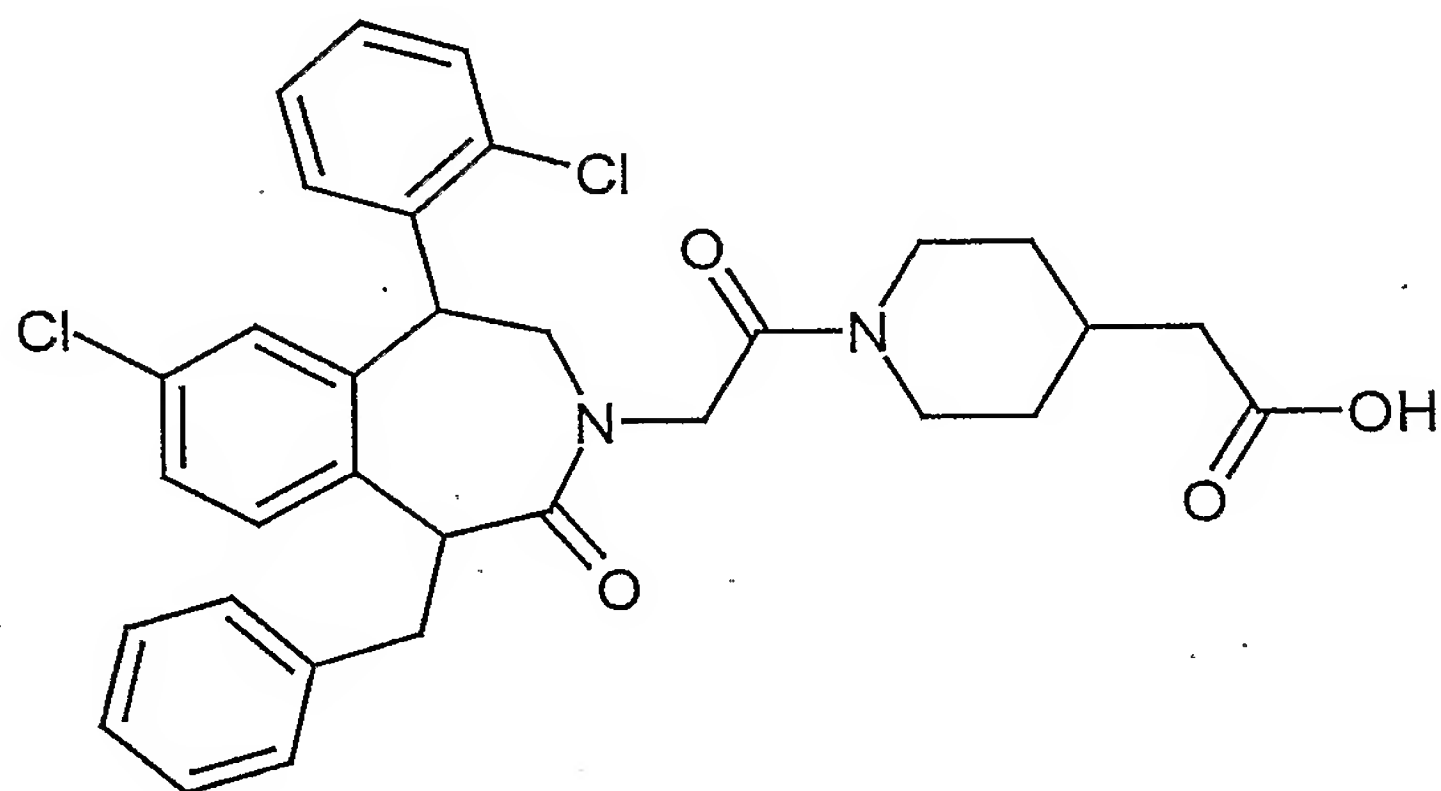
Die folgenden Verbindungen werden analog zu den zuvor beschriebenen Beispielen aus den entsprechenden Ausgangsverbindungen hergestellt:

15 Beispiel 15

(1-{2-[7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-methyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

**Beispiel 16**

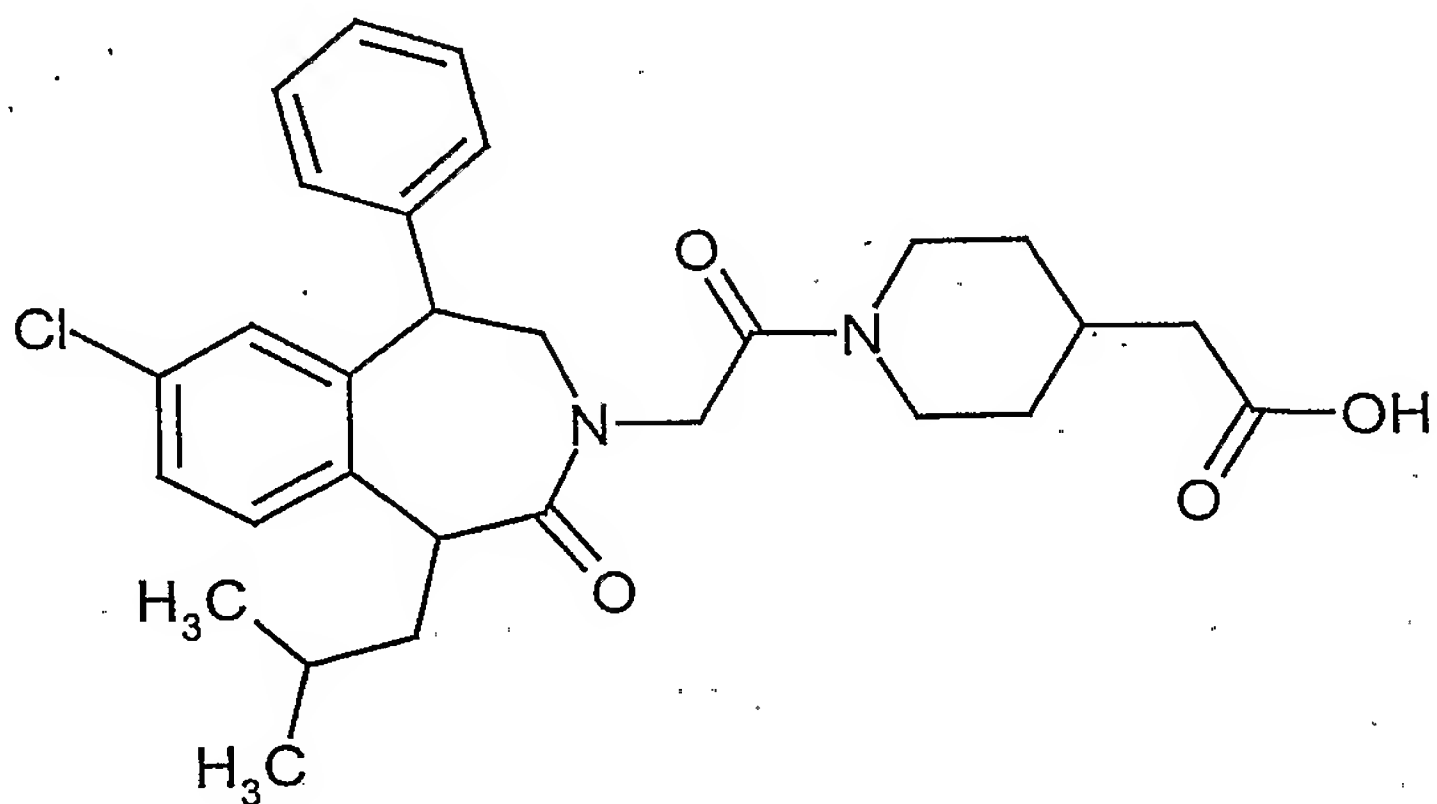
(1-{2-[1-Benzyl-7-chlor-5-(2-chlorphenyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure



5

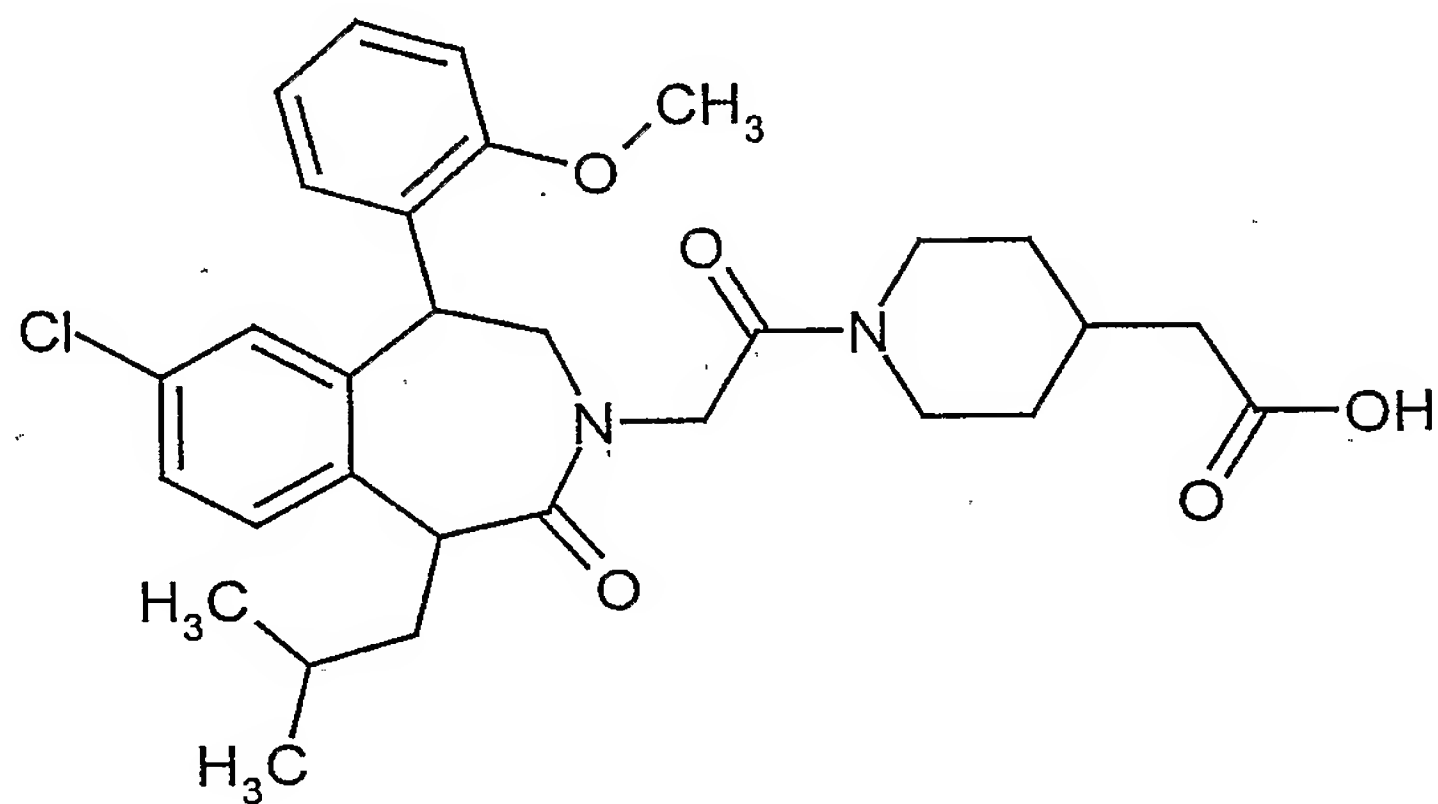
Beispiel 17

{1-[2-(7-Chlor-1-isobutyl-2-oxo-5-phenyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-acetyl]-piperidin-4-yl}-essigsäure

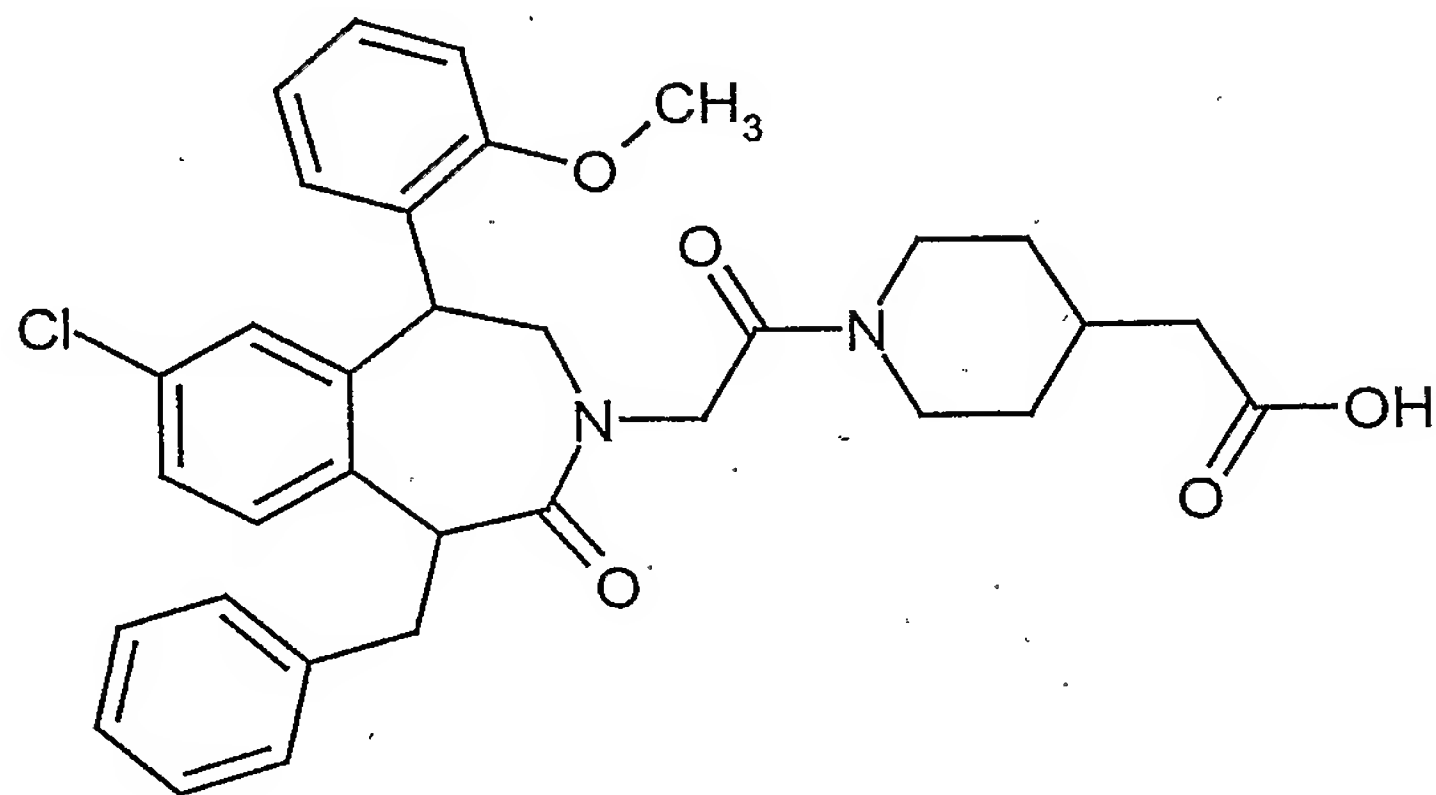


Beispiel 18

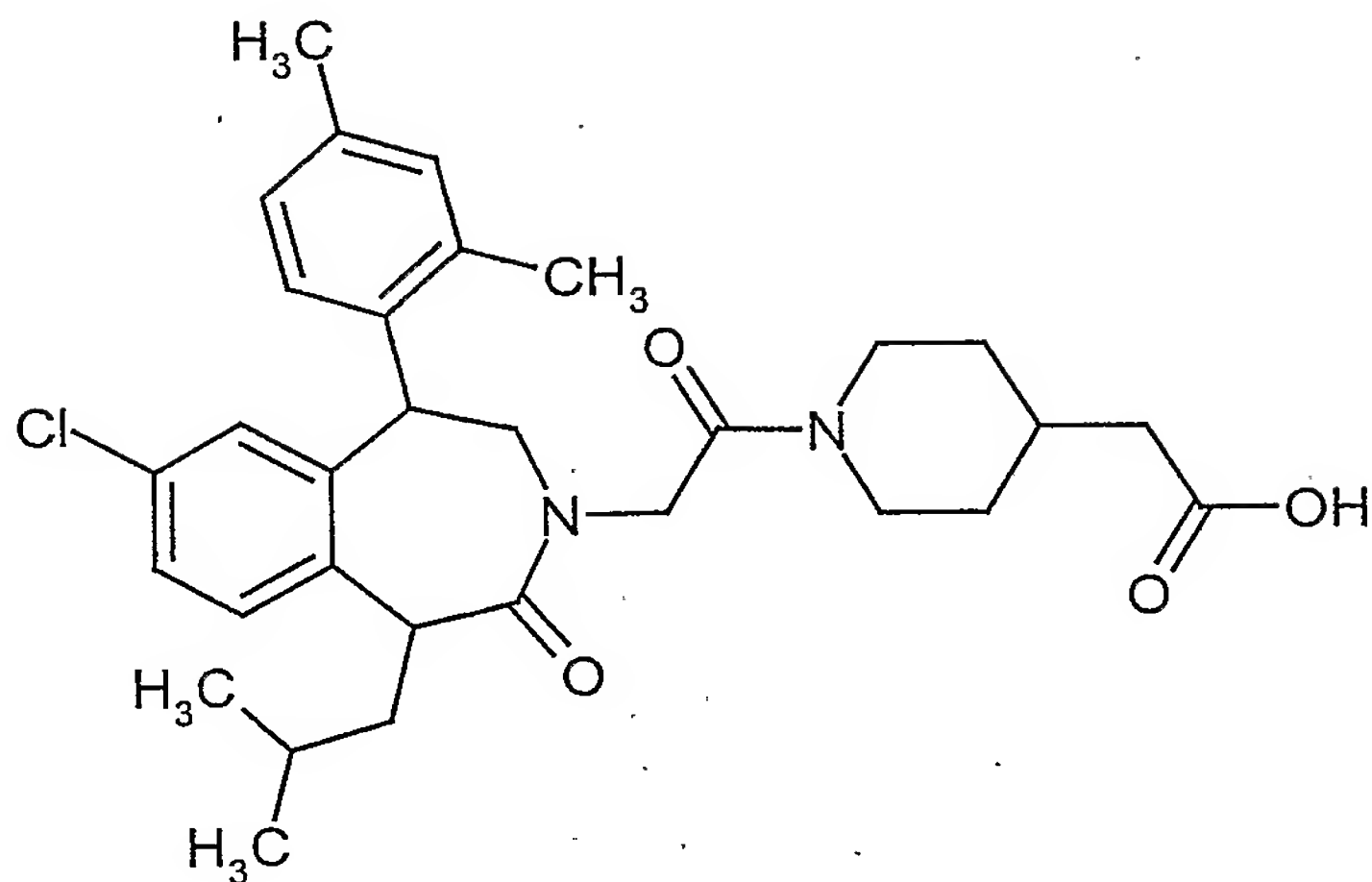
(1-{2-[7-Chlor-1-isobutyl-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

**5 Beispiel 19**

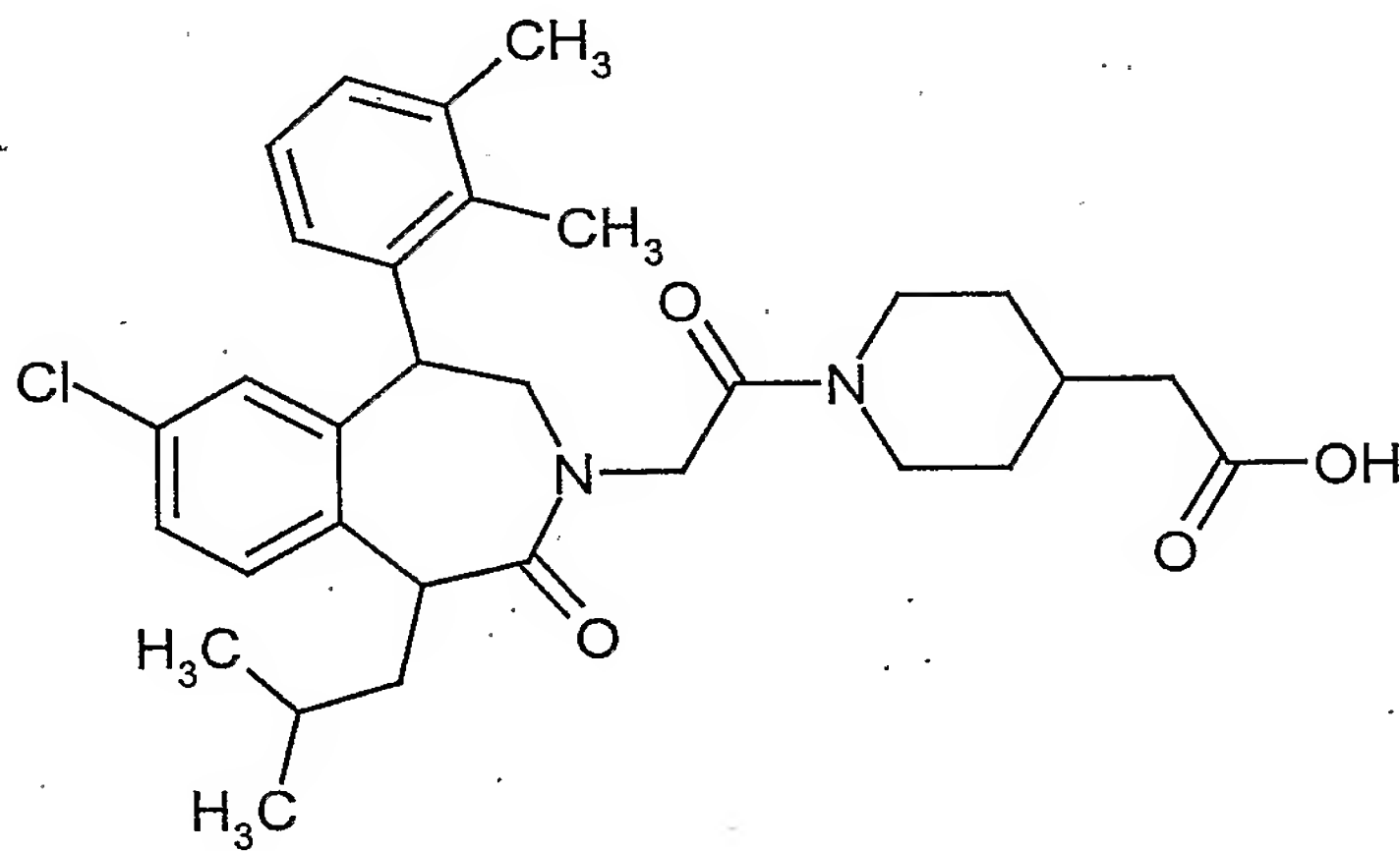
(1-{2-[1-Benzyl-7-chlor-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

**Beispiel 20**

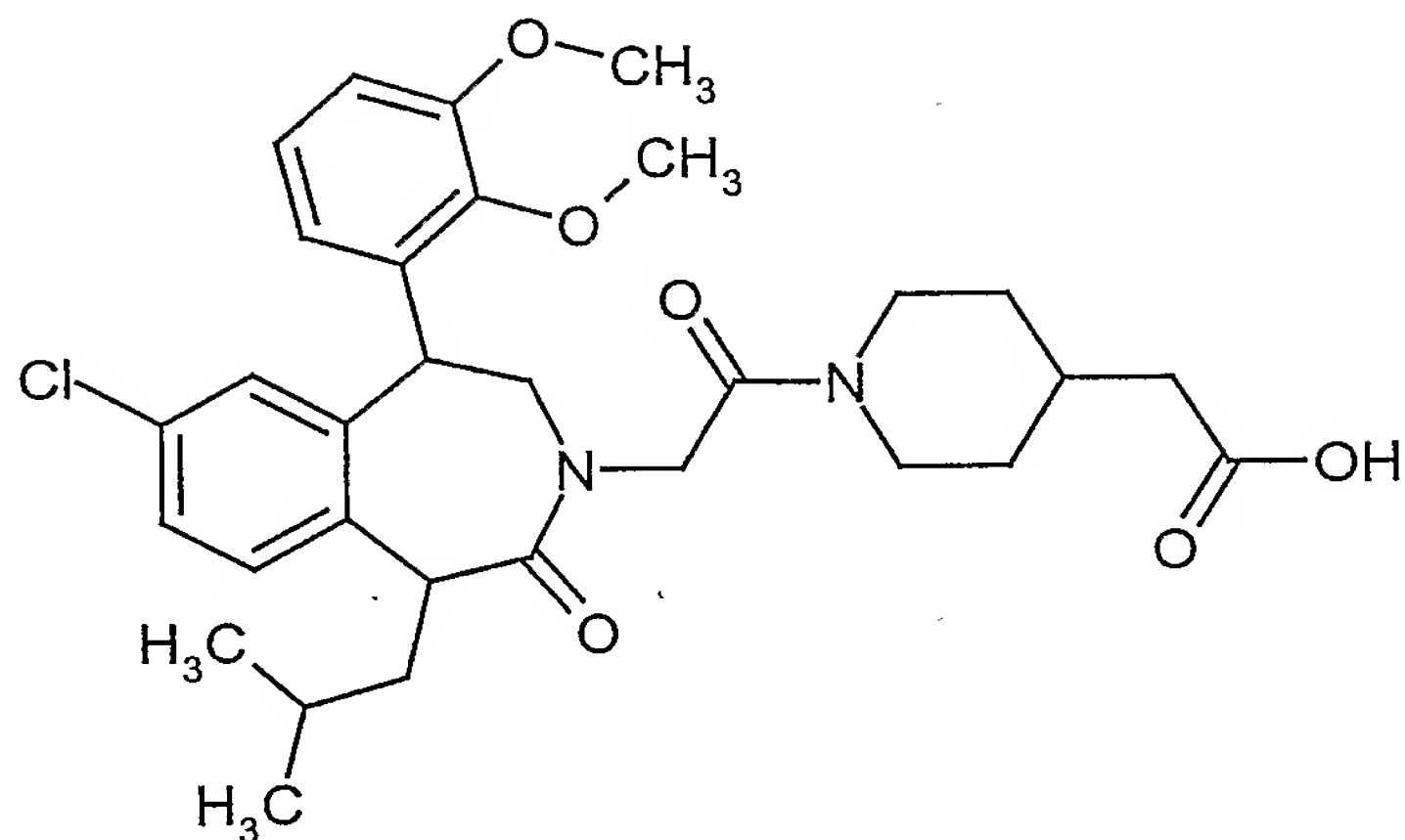
10 (1-{2-[7-Chlor-5-(2,4-dimethylphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

**Beispiel 21**

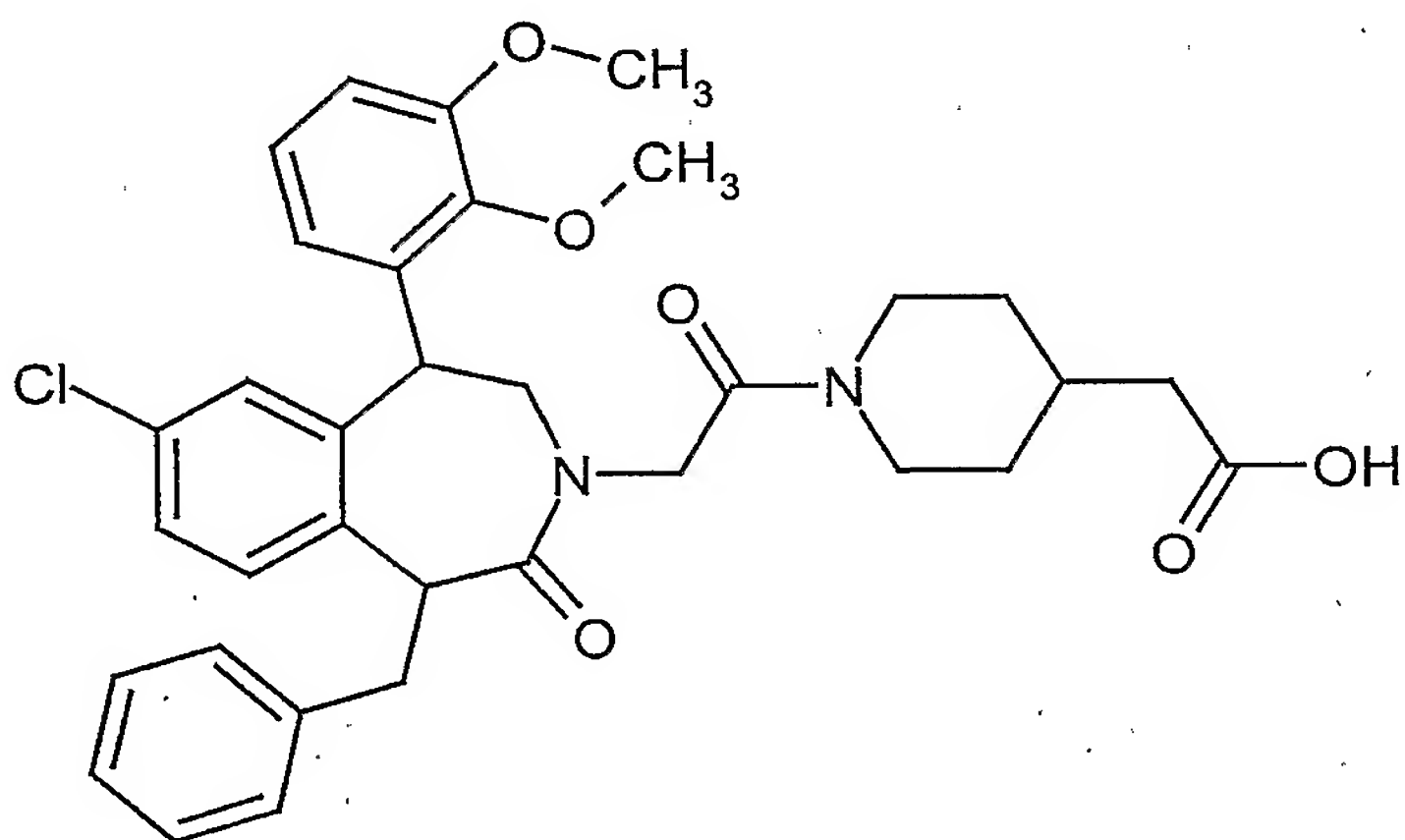
(1-{2-[7-Chlor-5-(2,3-dimethylphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

**Beispiel 22**

(1-{2-[7-Chlor-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

**Beispiel 23**

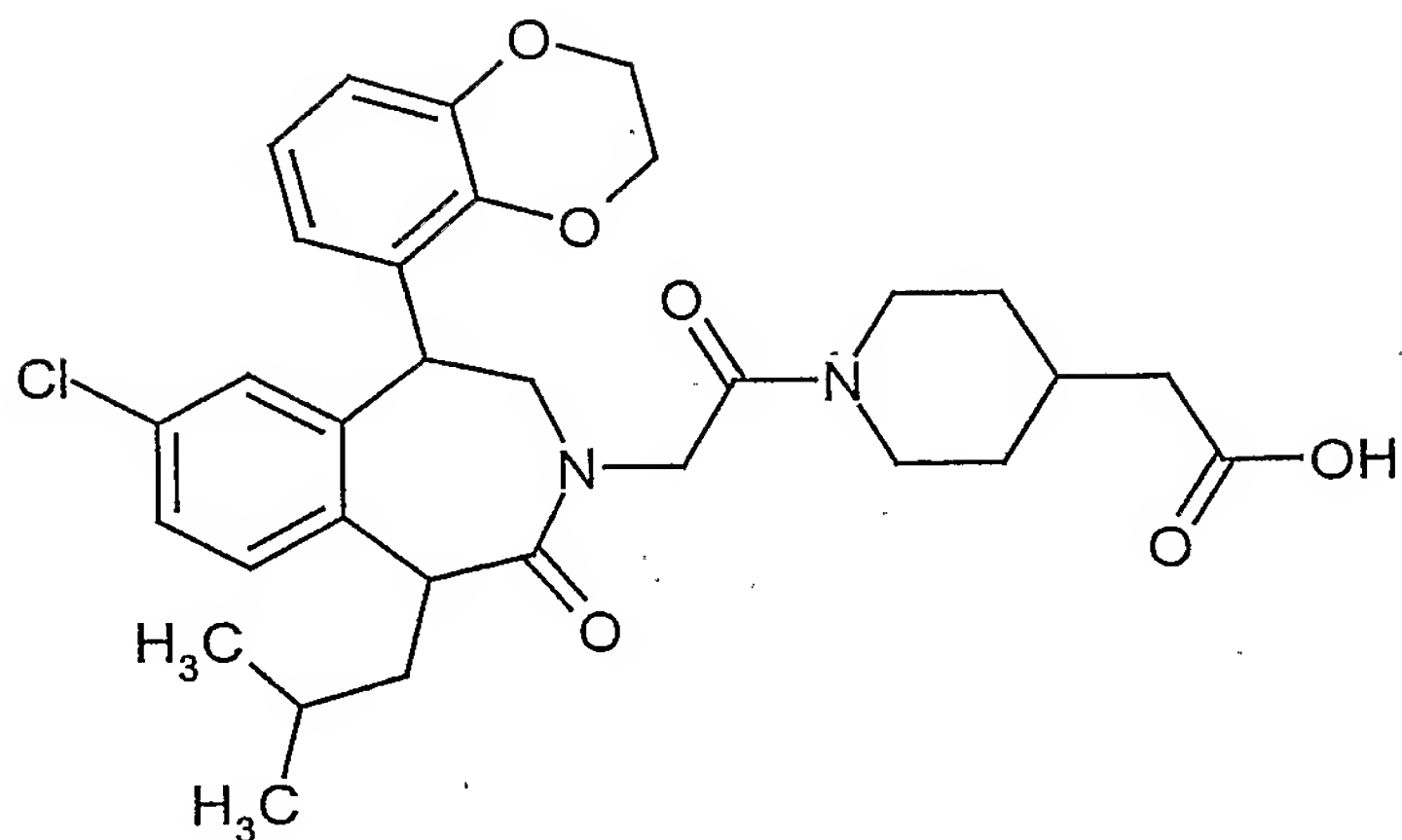
(1-{2-[1-Benzyl-7-chlor-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure



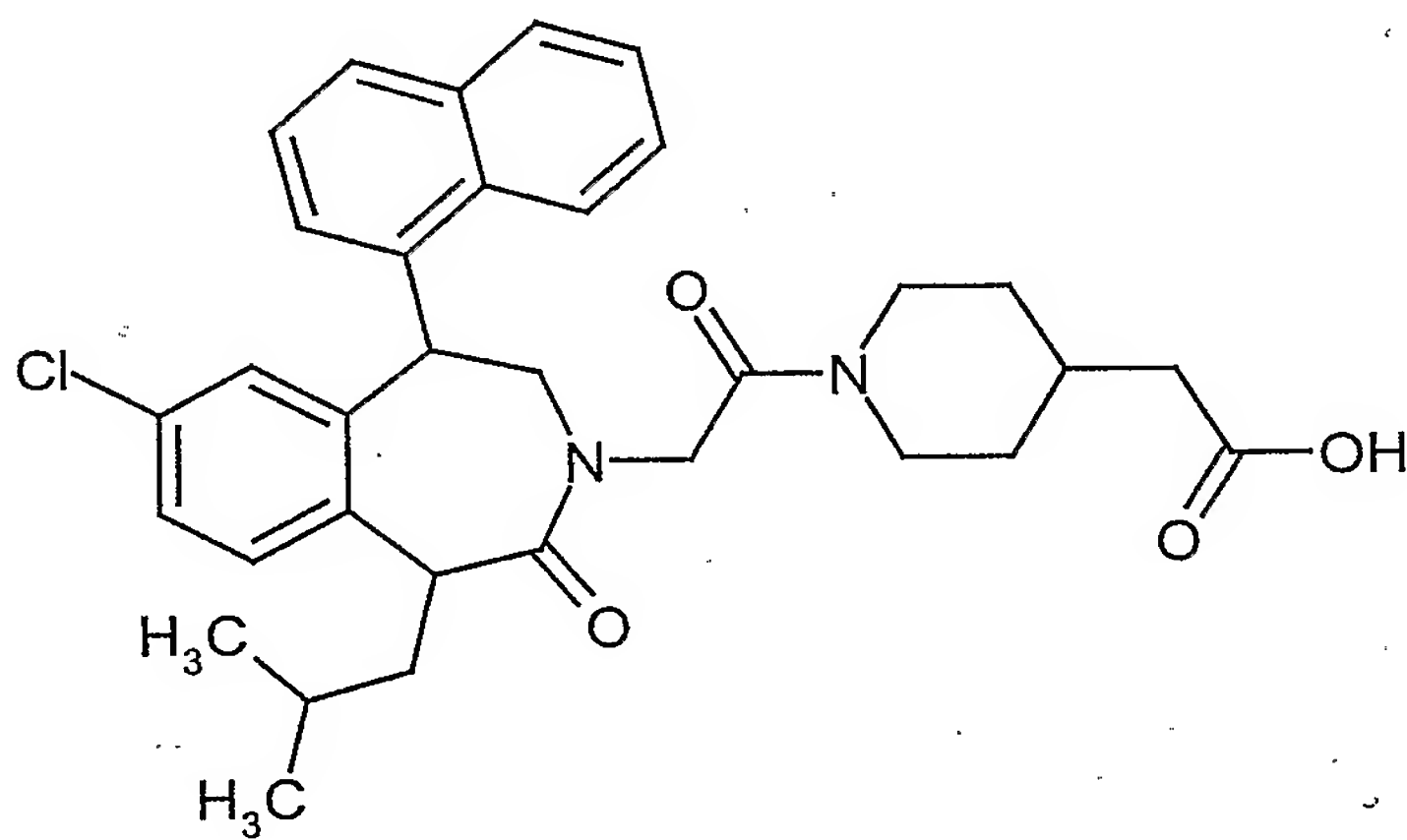
5

Beispiel 24

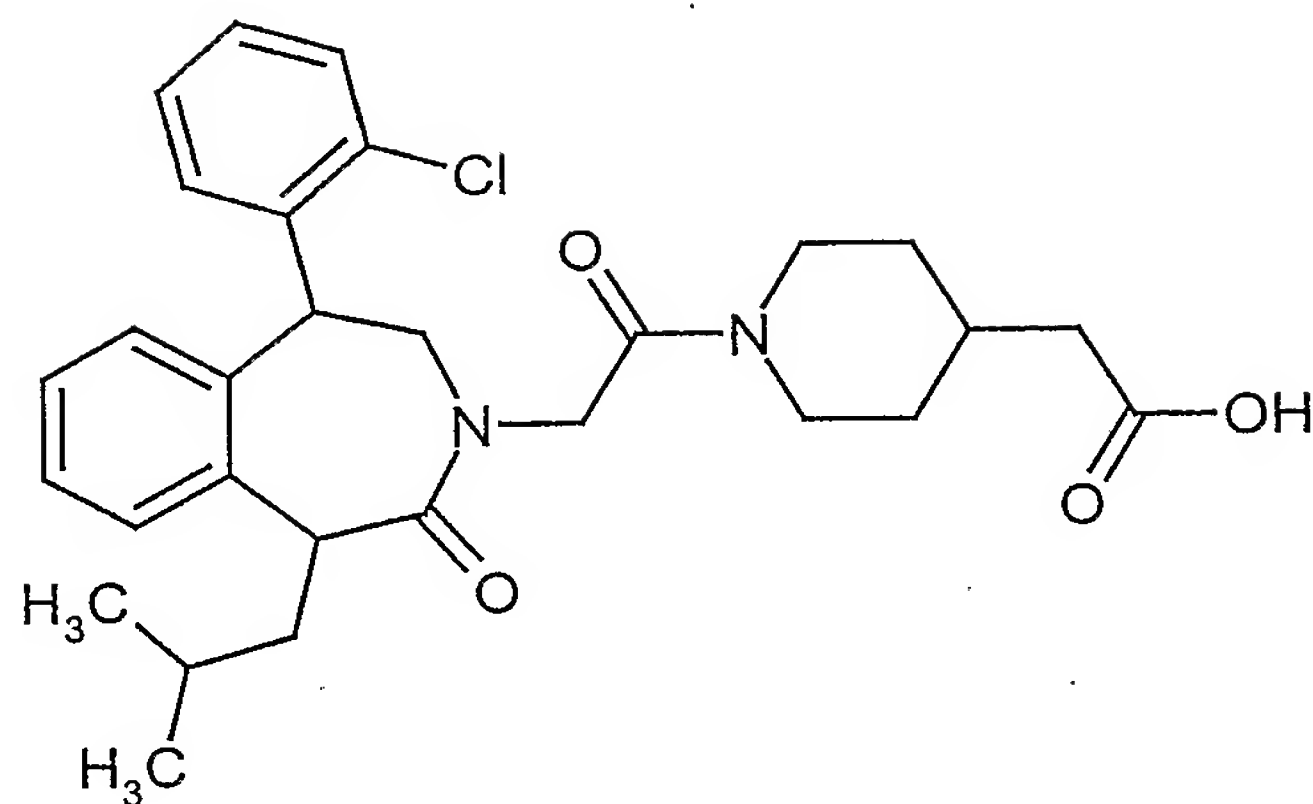
(1-{2-[7-Chlor-5-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

**Beispiel 25**

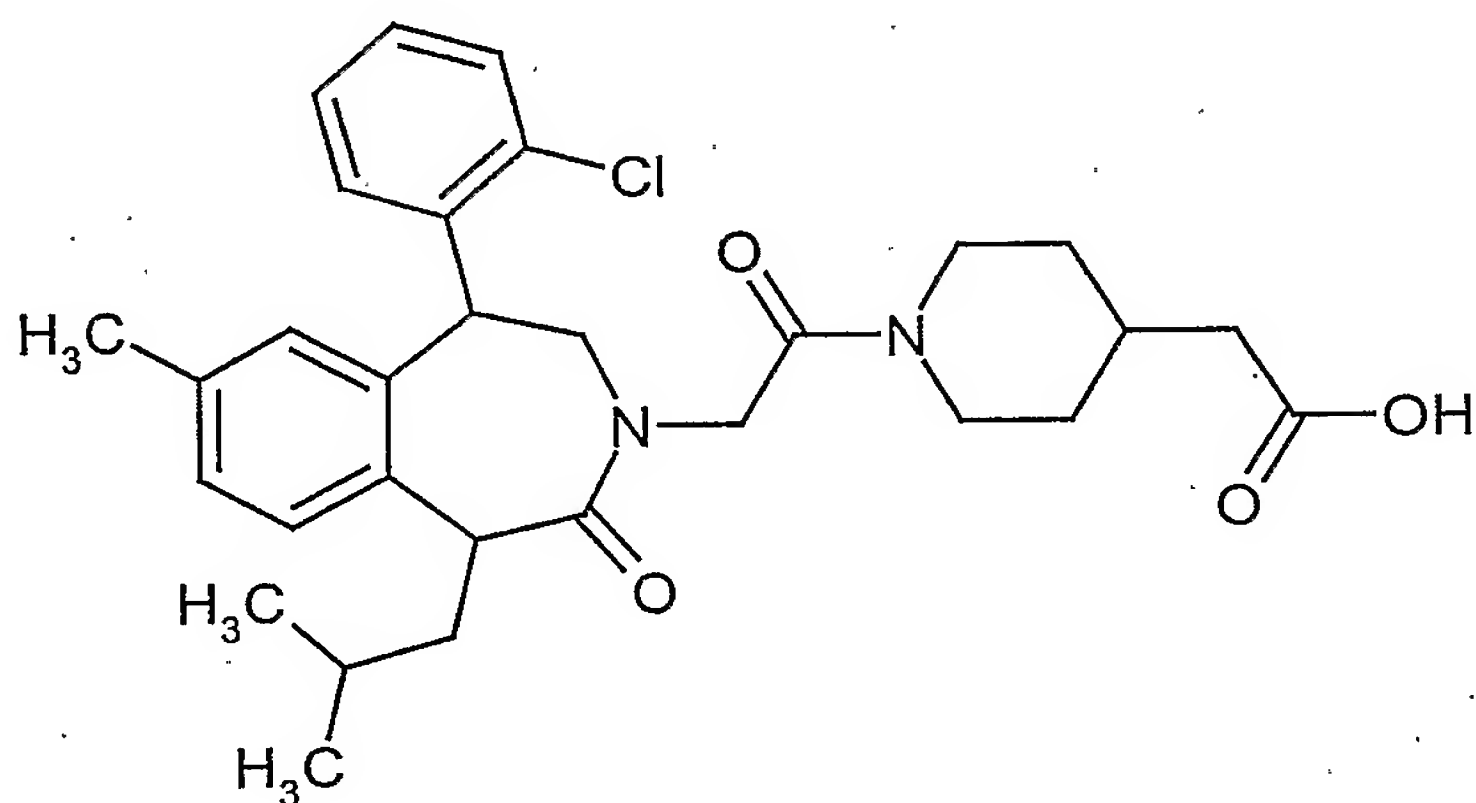
(1-{2-[7-Chlor-1-isobutyl-5-(naphthalin-1-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

**Beispiel 26**

(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

**Beispiel 27**

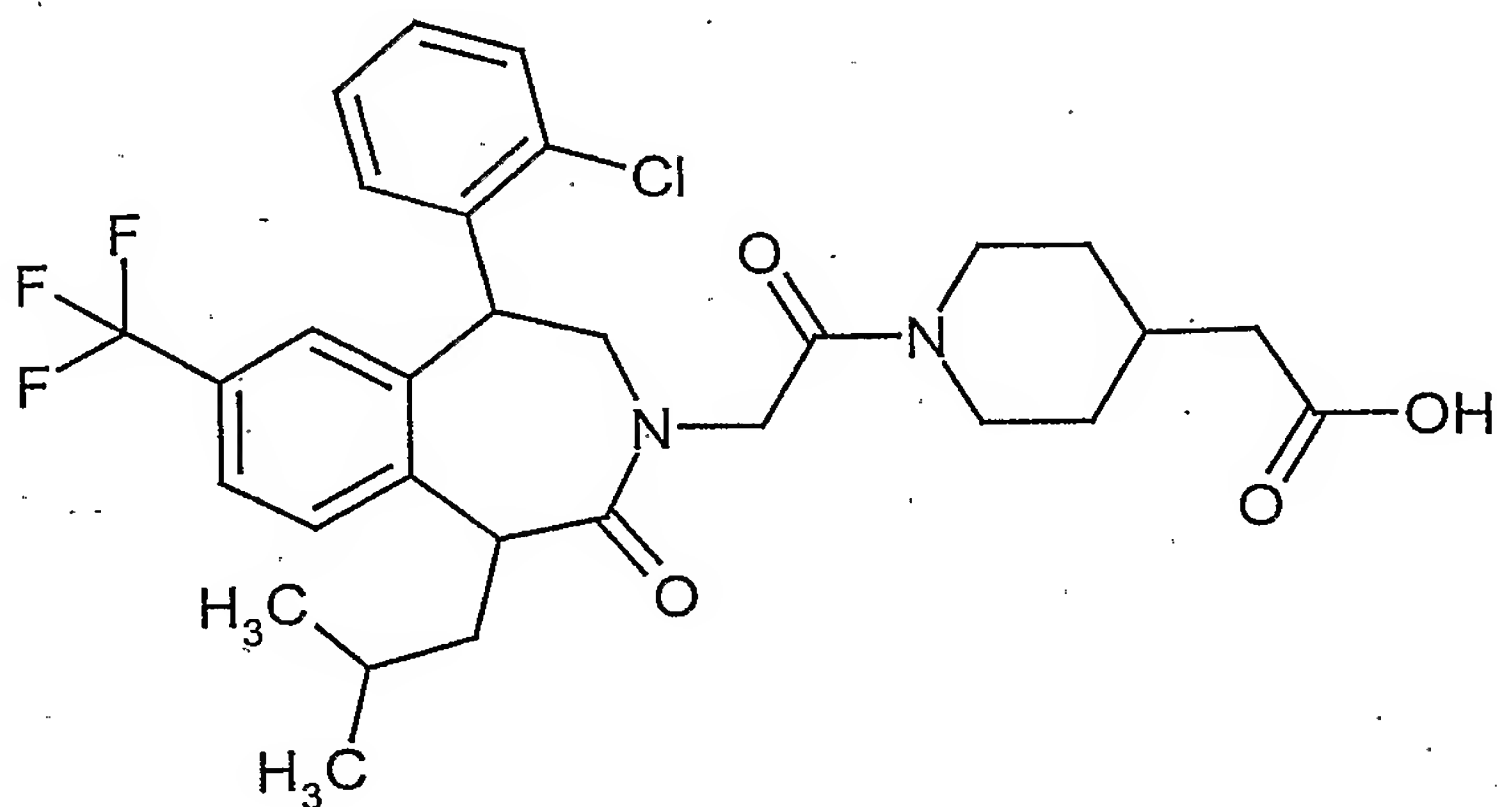
(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-1-isobutyl-7-methyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure



5

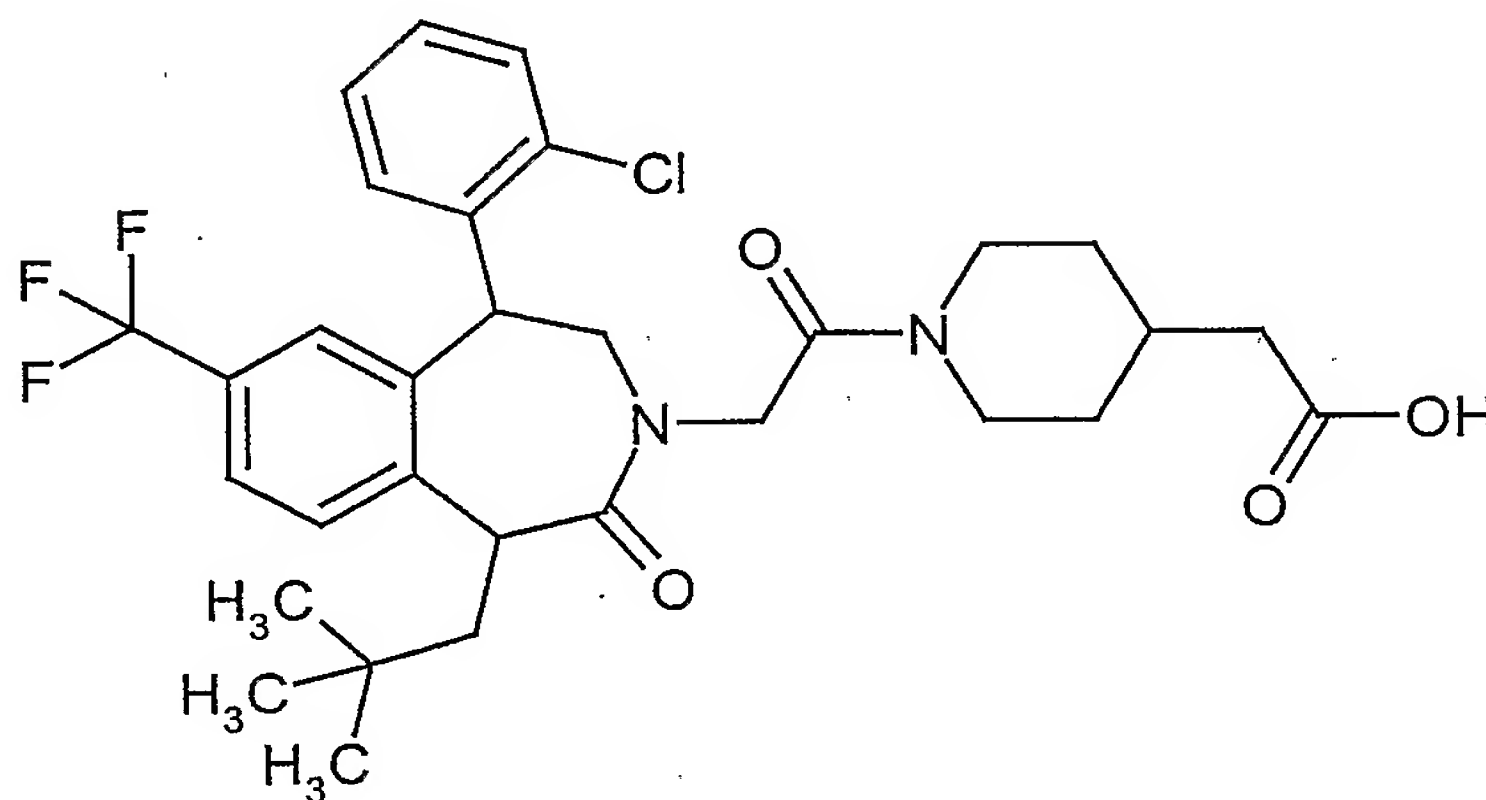
Beispiel 28

(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

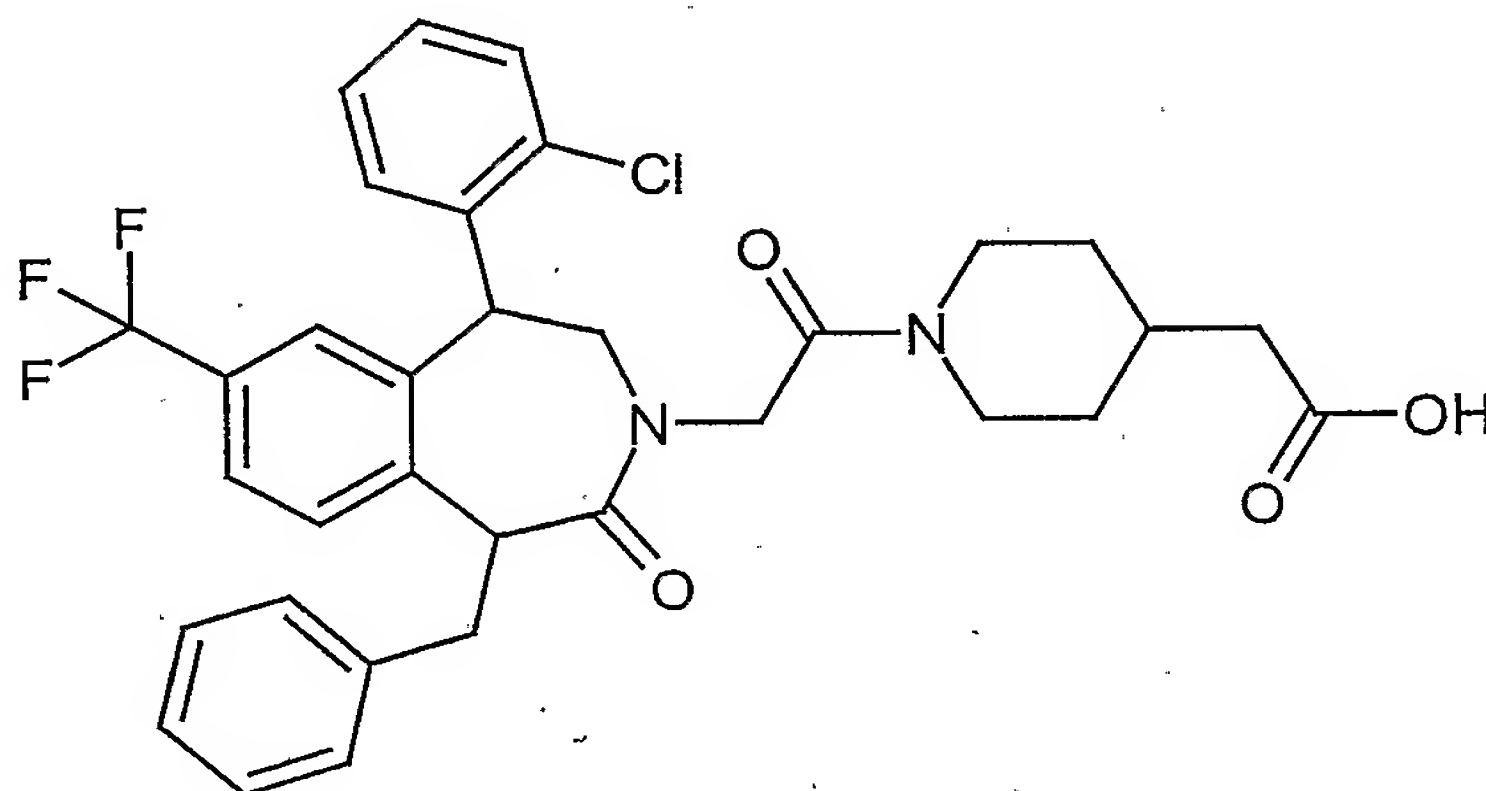


Beispiel 29

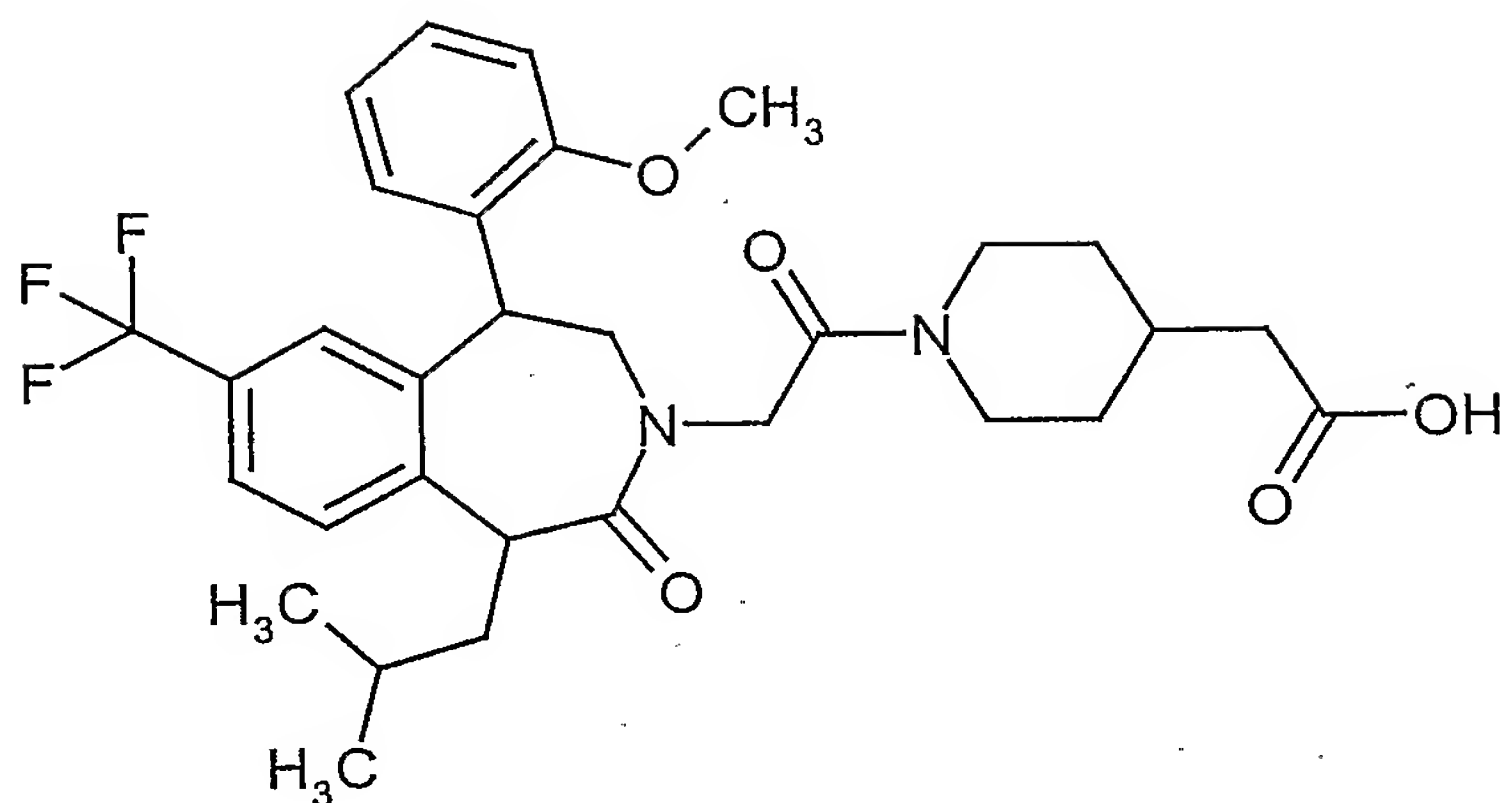
(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo-*[d]*azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

5 **Beispiel 30**

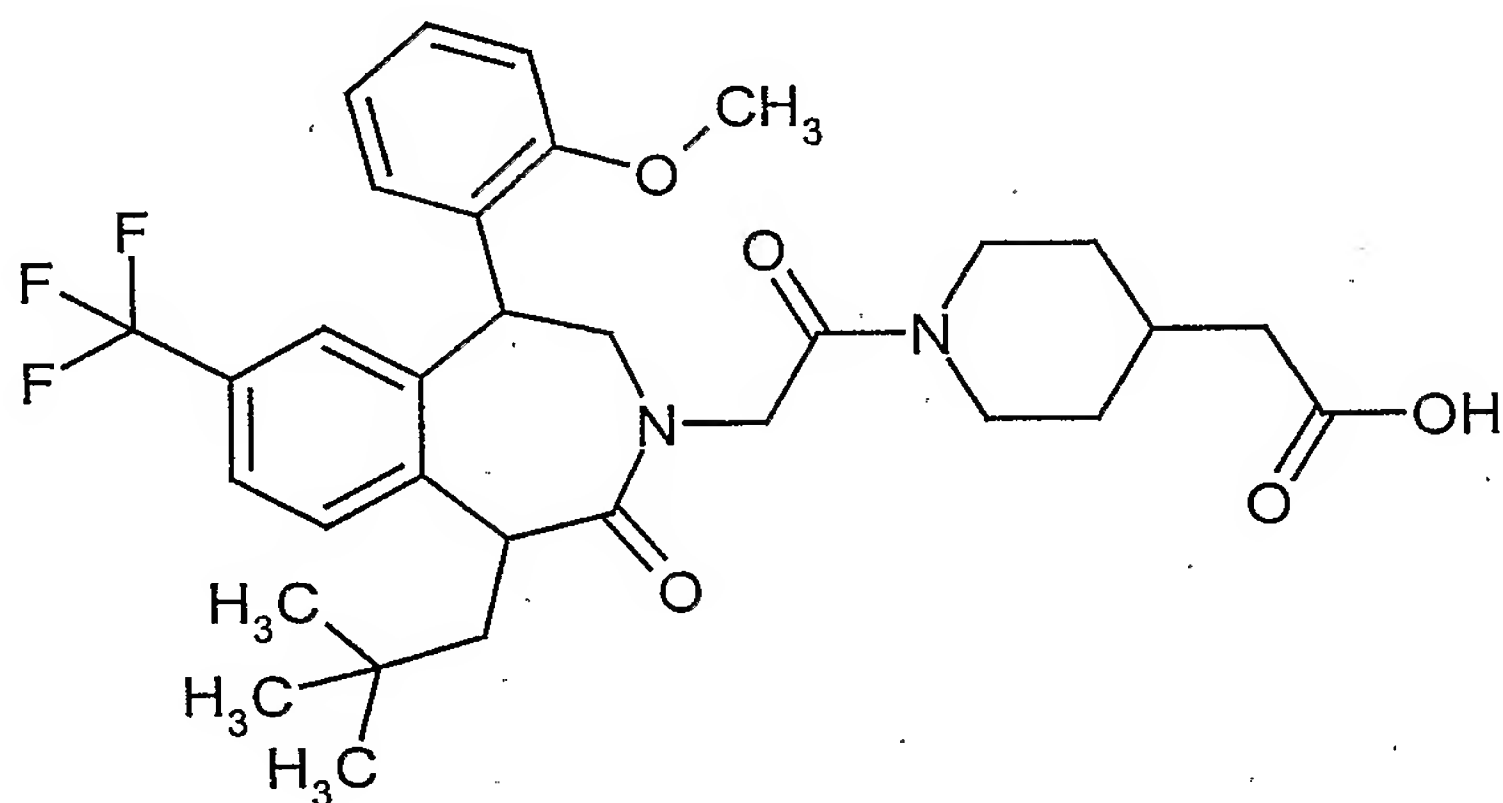
(1-{2-[1-Benzyl-5-(2-chlorphenyl)-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo-*[d]*azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

**Beispiel 31**

10 (1-{2-[1-Isobutyl-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo-*[d]*azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

**Beispiel 32**

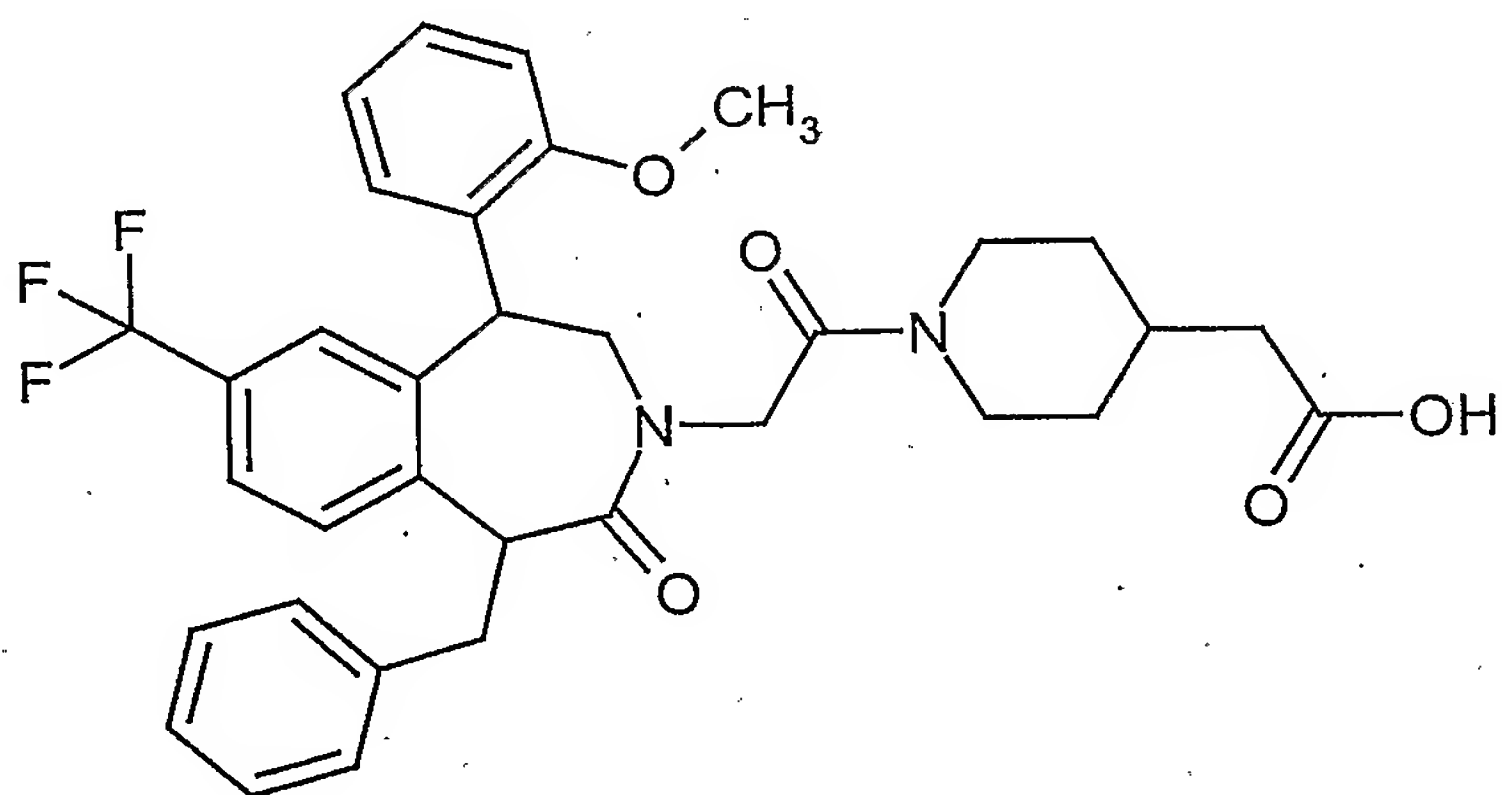
(1-{2-[1-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure



5

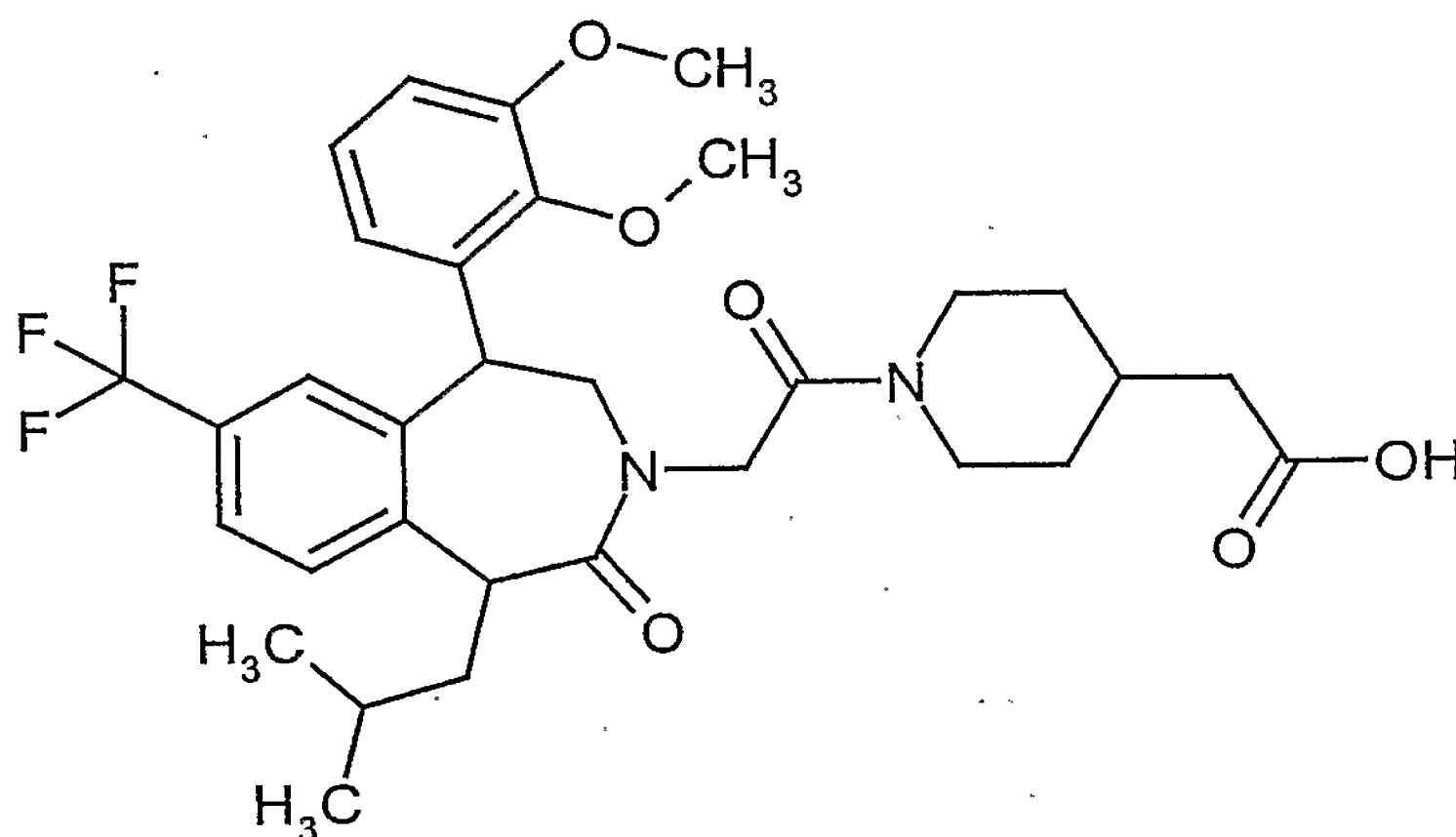
Beispiel 33

(1-{2-[1-Benzyl-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

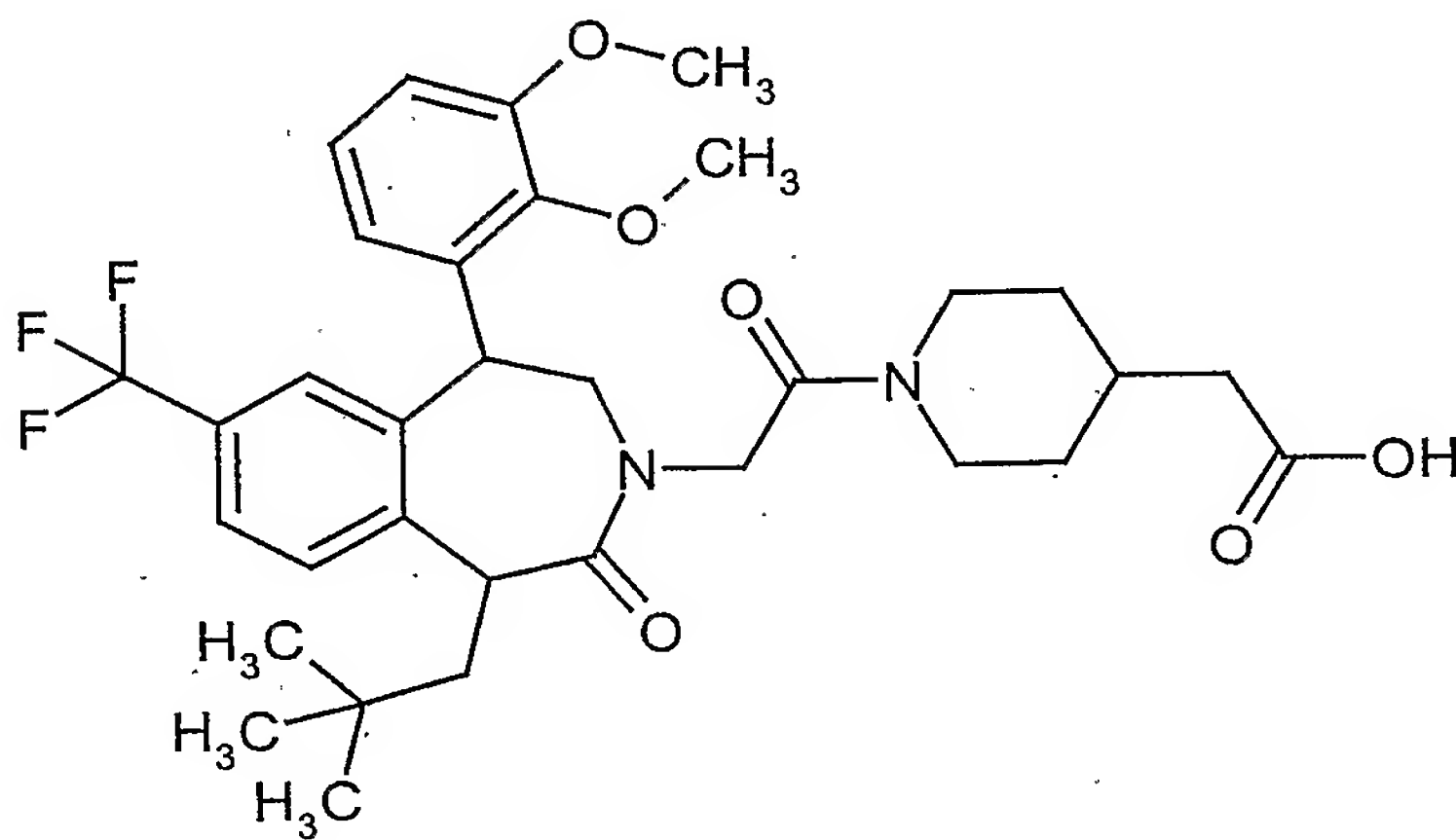


Beispiel 34

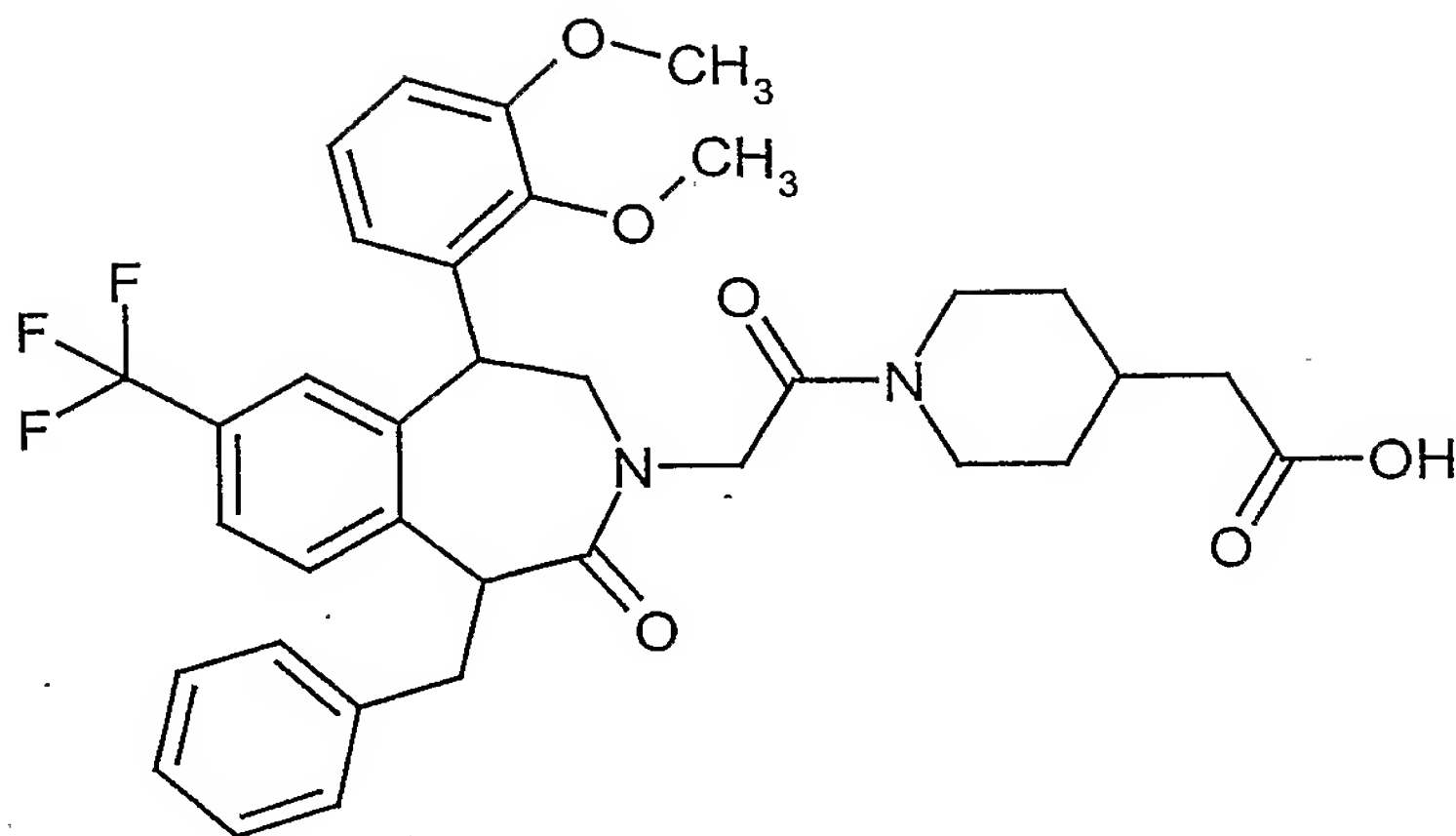
(1-{2-[5-(2,3-Dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]-azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

5 **Beispiel 35**

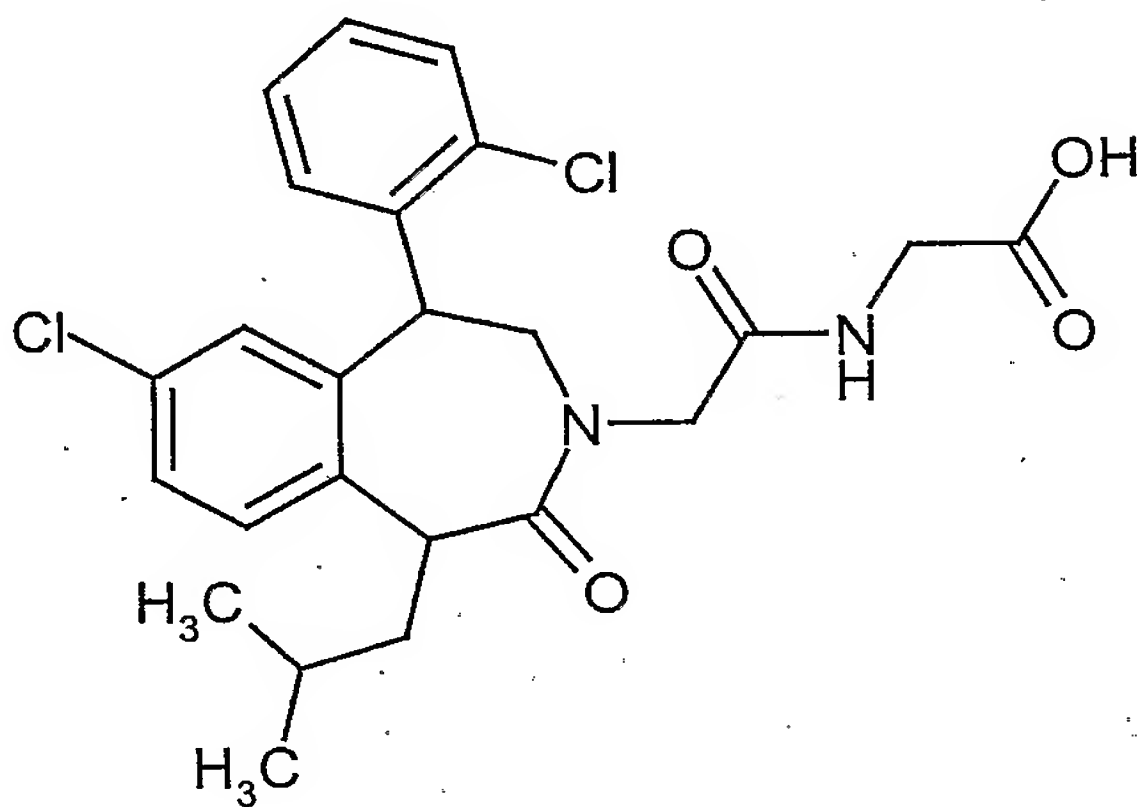
(1-{2-[5-(2,3-Dimethoxyphenyl)-1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

**Beispiel 36**

10 (1-{2-[1-Benzyl-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-essigsäure

**Beispiel 37**

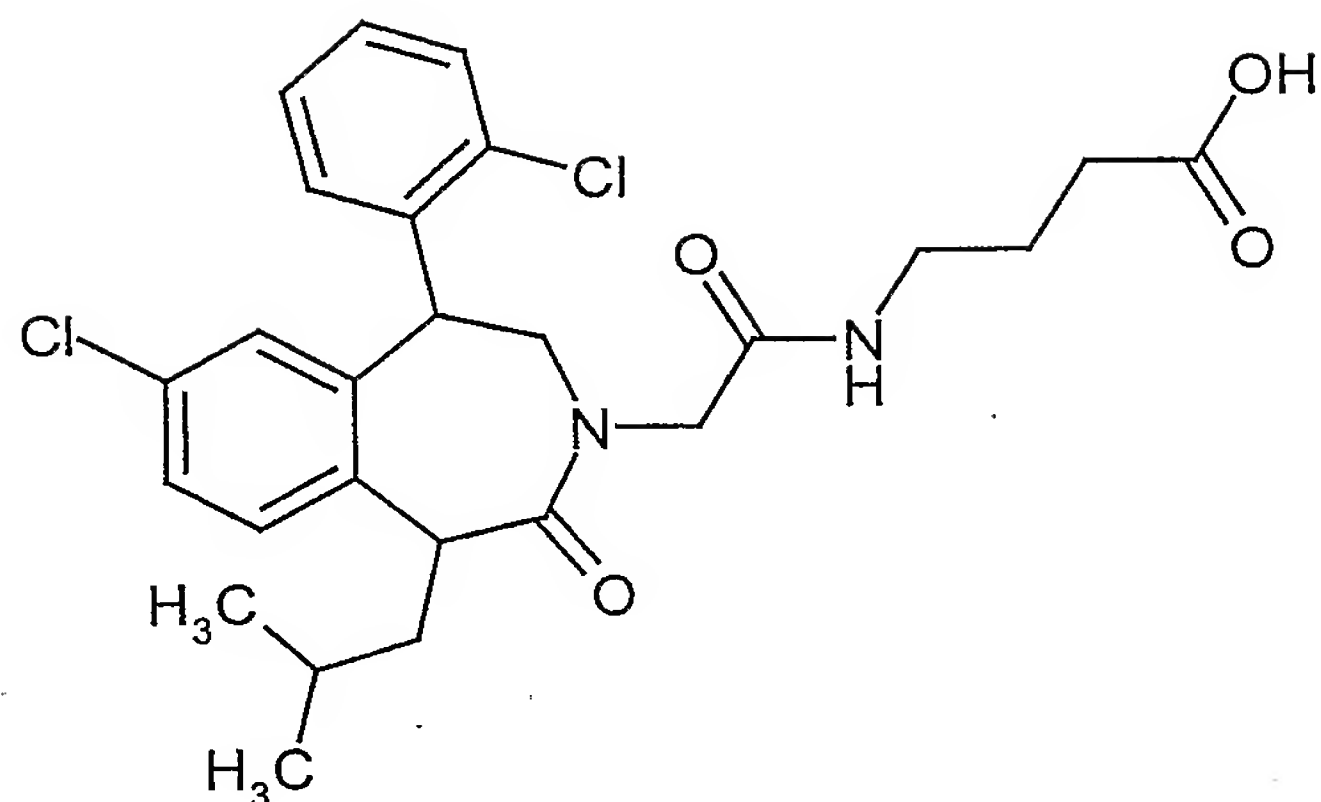
{2-[7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl-amino}-essigsäure



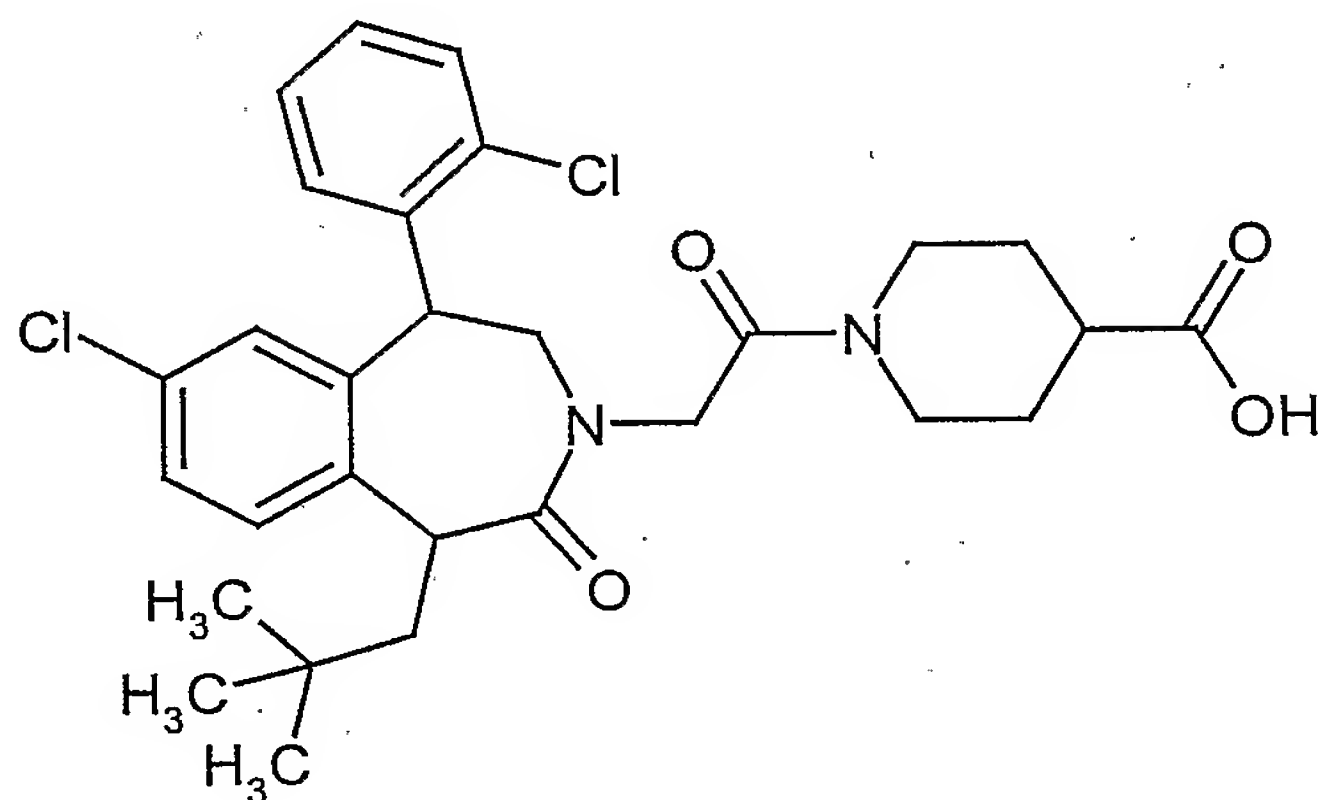
5

Beispiel 38

4-{2-[7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl-amino}-buttersäure

**Beispiel 39**

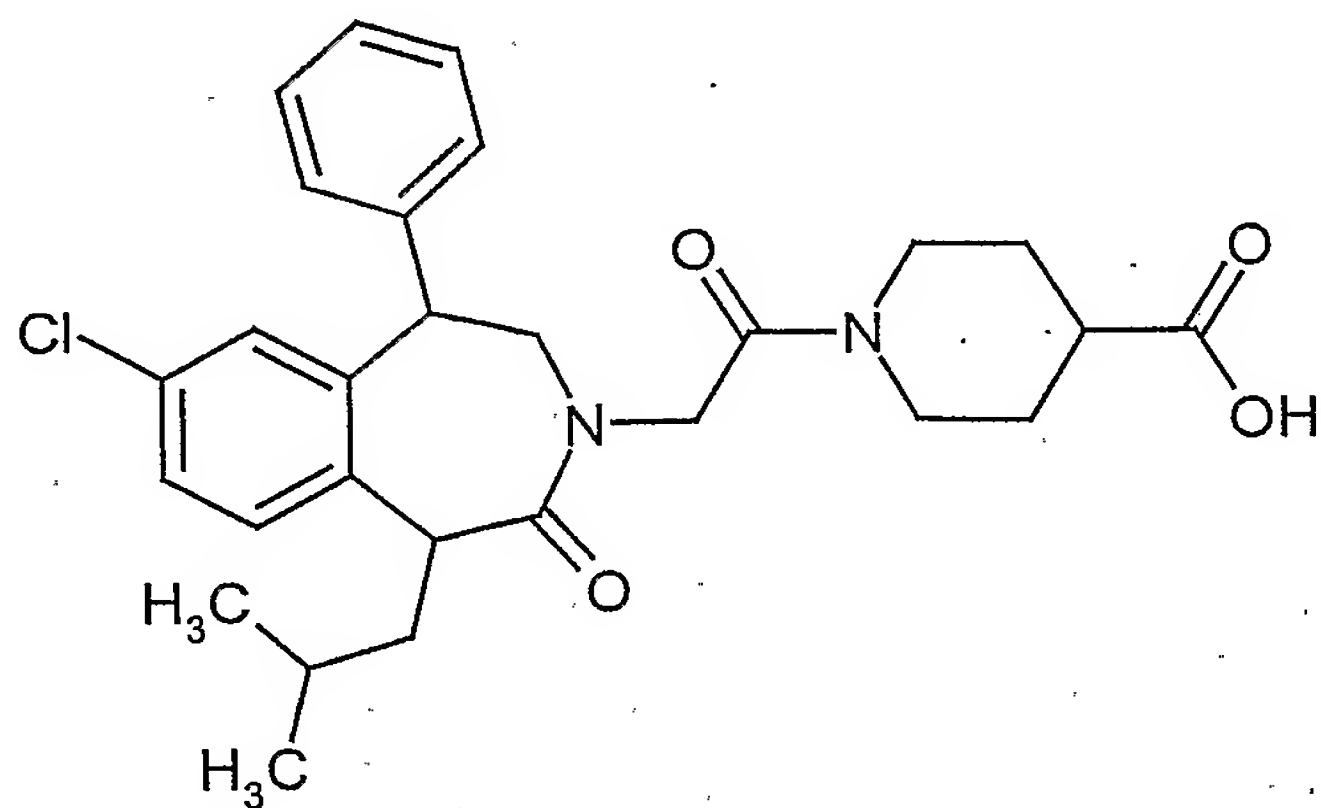
(1-{2-[7-Chlor-5-(2-chlorphenyl)-1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure



5

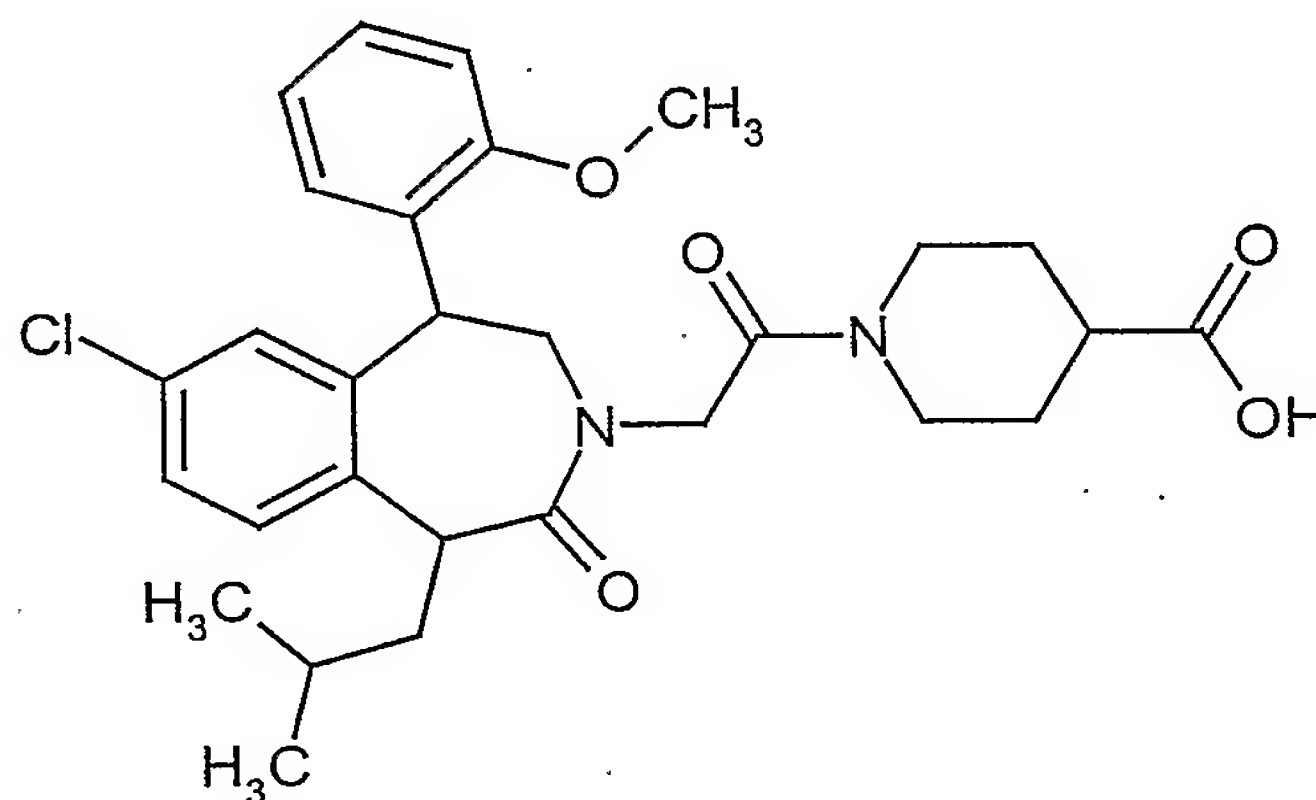
Beispiel 40

{1-[2-(7-Chlor-1-isobutyl-2-oxo-5-phenyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl)-acetyl]-piperidin-4-yl}-carbonsäure

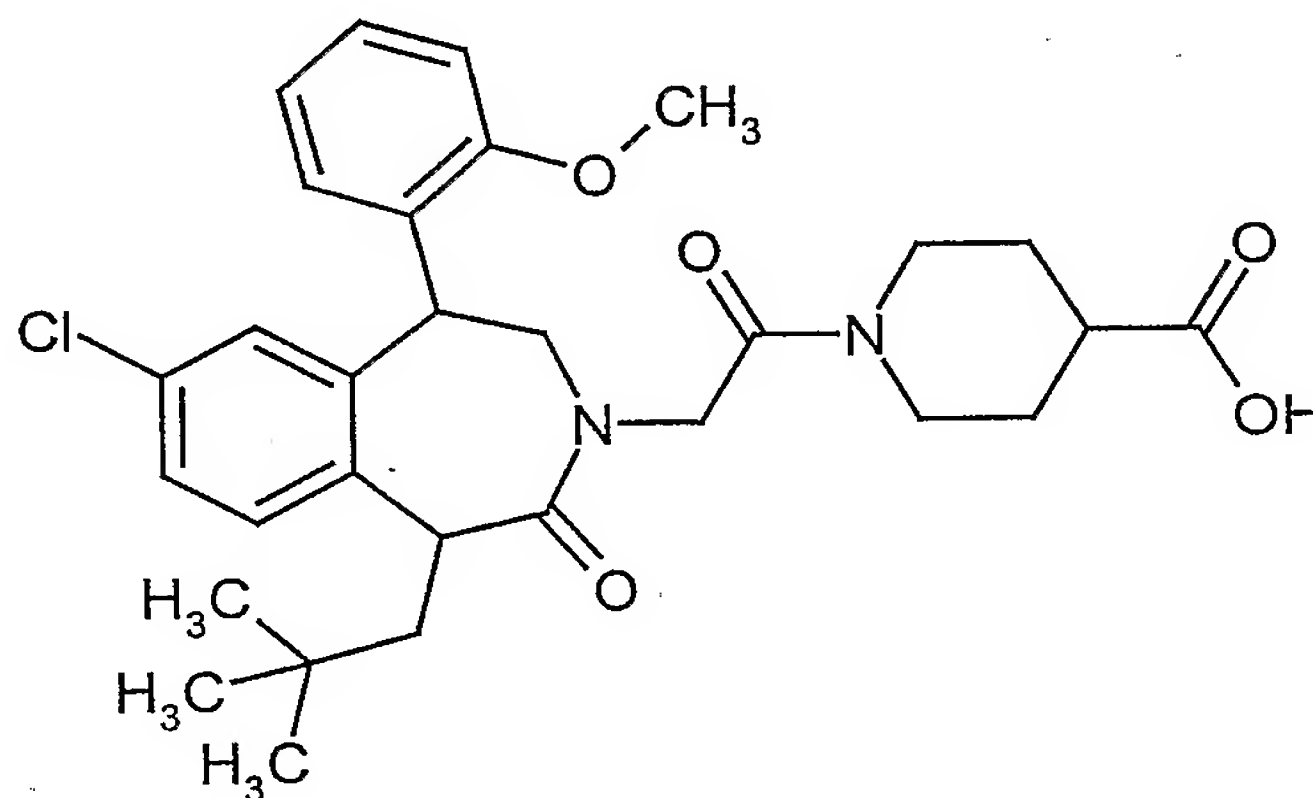


Beispiel 41

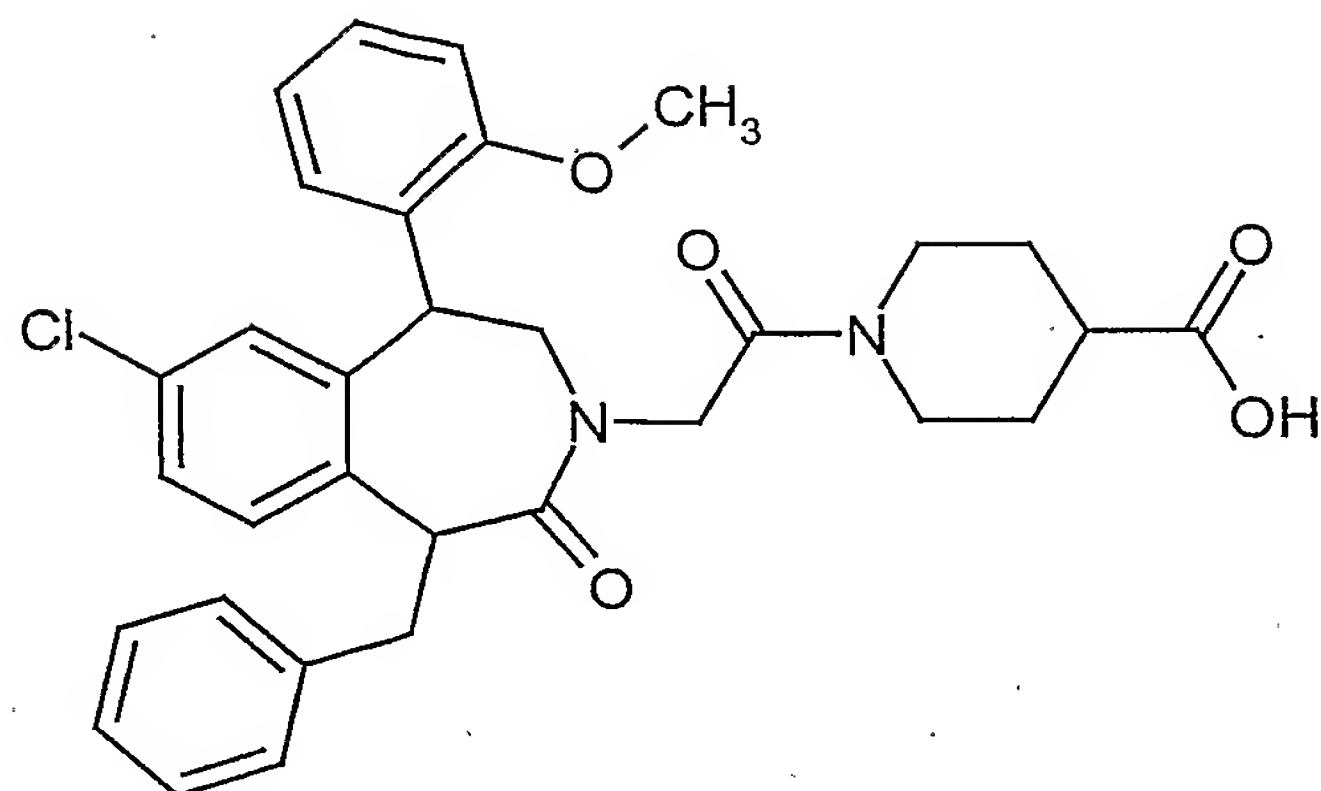
(1-{2-[7-Chlor-1-isobutyl-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

5 **Beispiel 42**

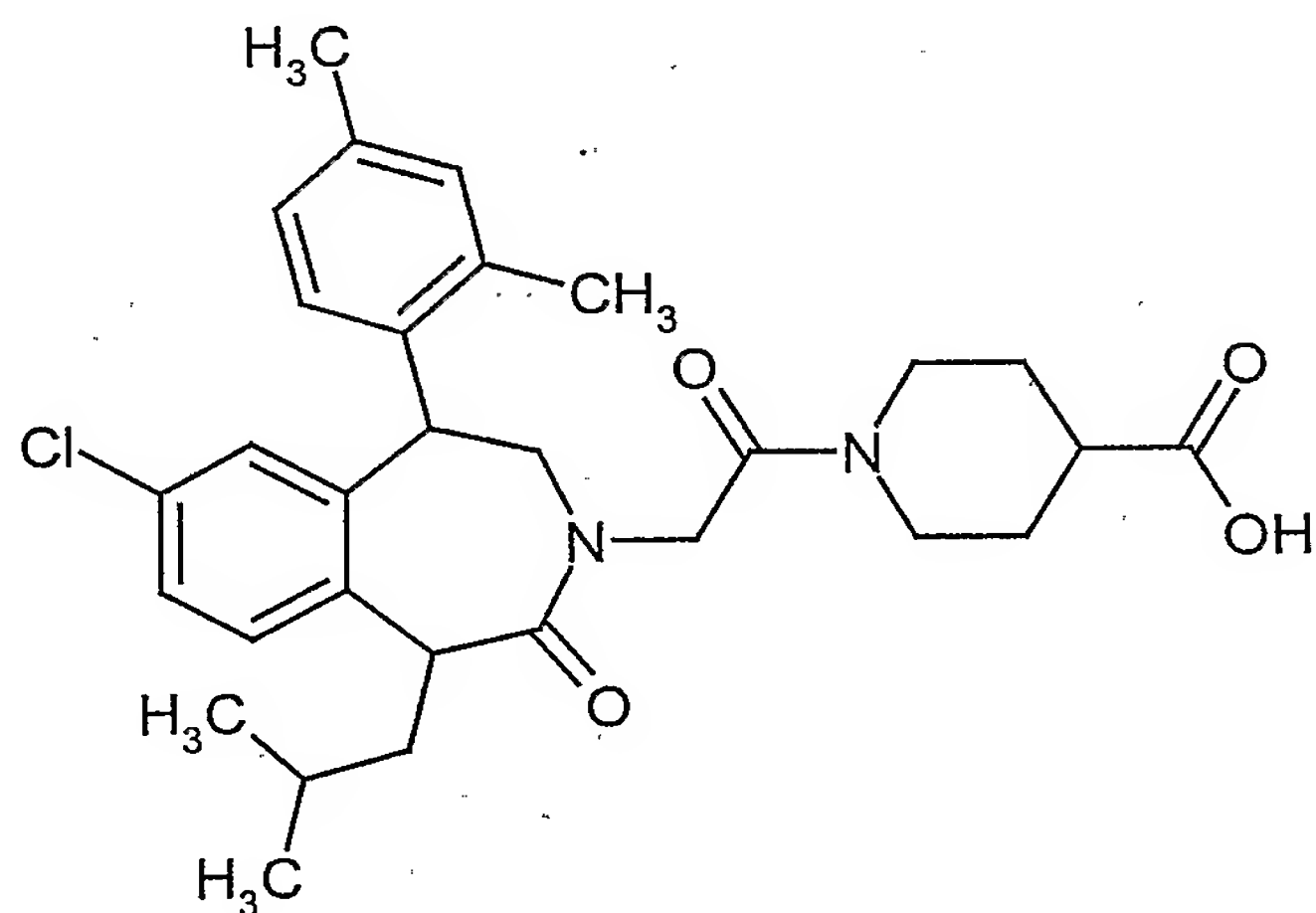
(1-{2-[7-Chlor-1-(2,2-dimethylpropyl)-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

**Beispiel 43**

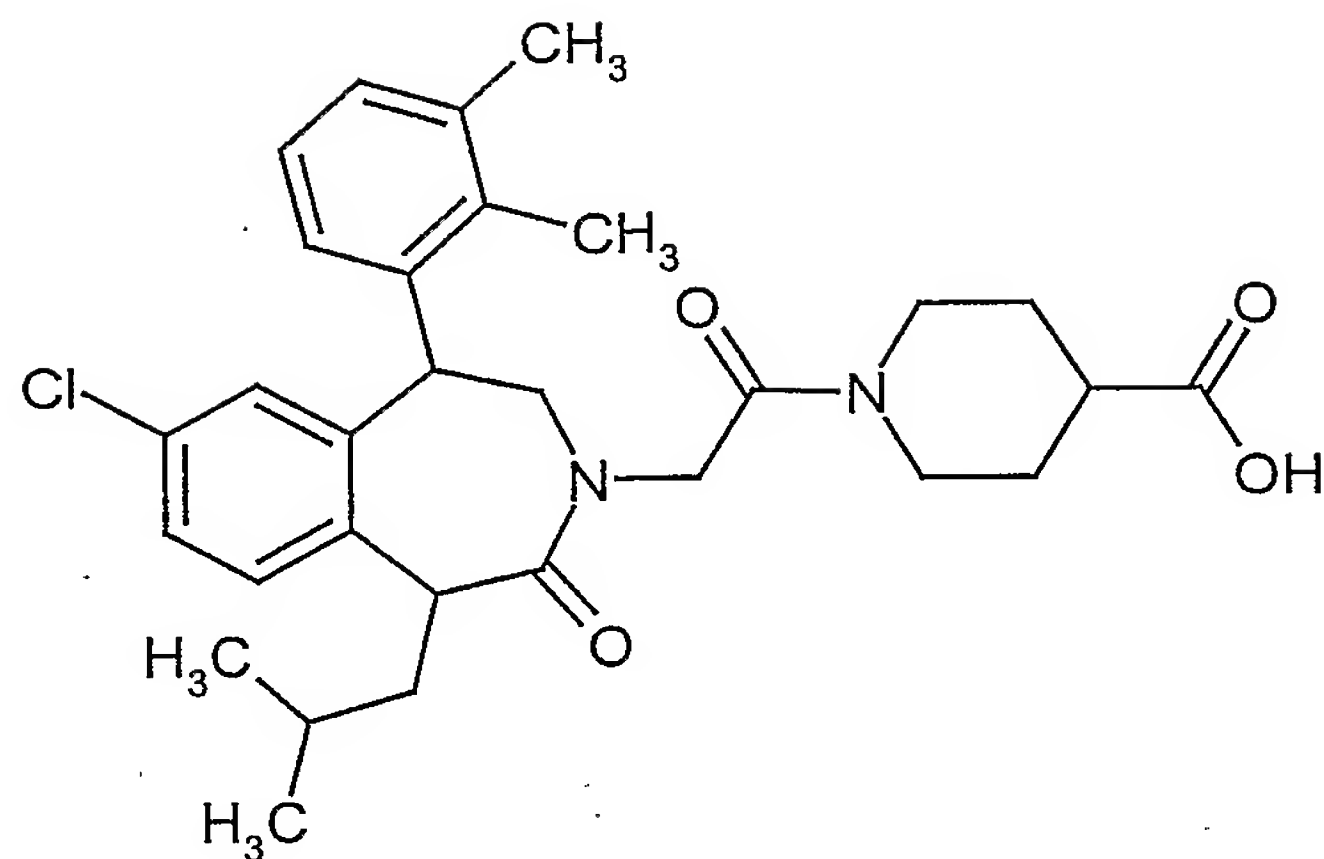
10 (1-{2-[1-Benzyl-7-chlor-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

**Beispiel 44**

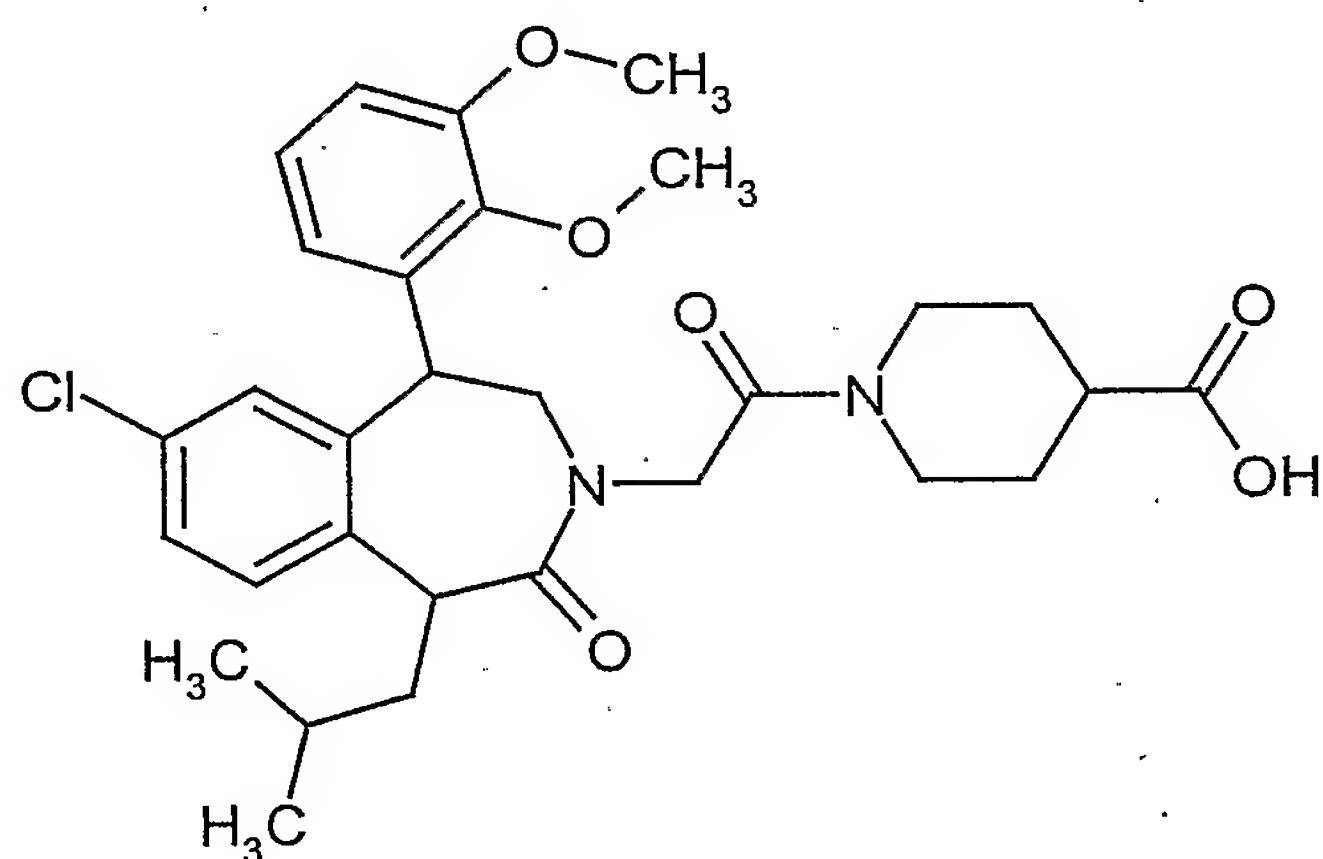
(1-{2-[7-Chlor-5-(2,4-dimethylphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

**Beispiel 45**

(1-{2-[7-Chlor-5-(2,3-dimethylphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

**Beispiel 46**

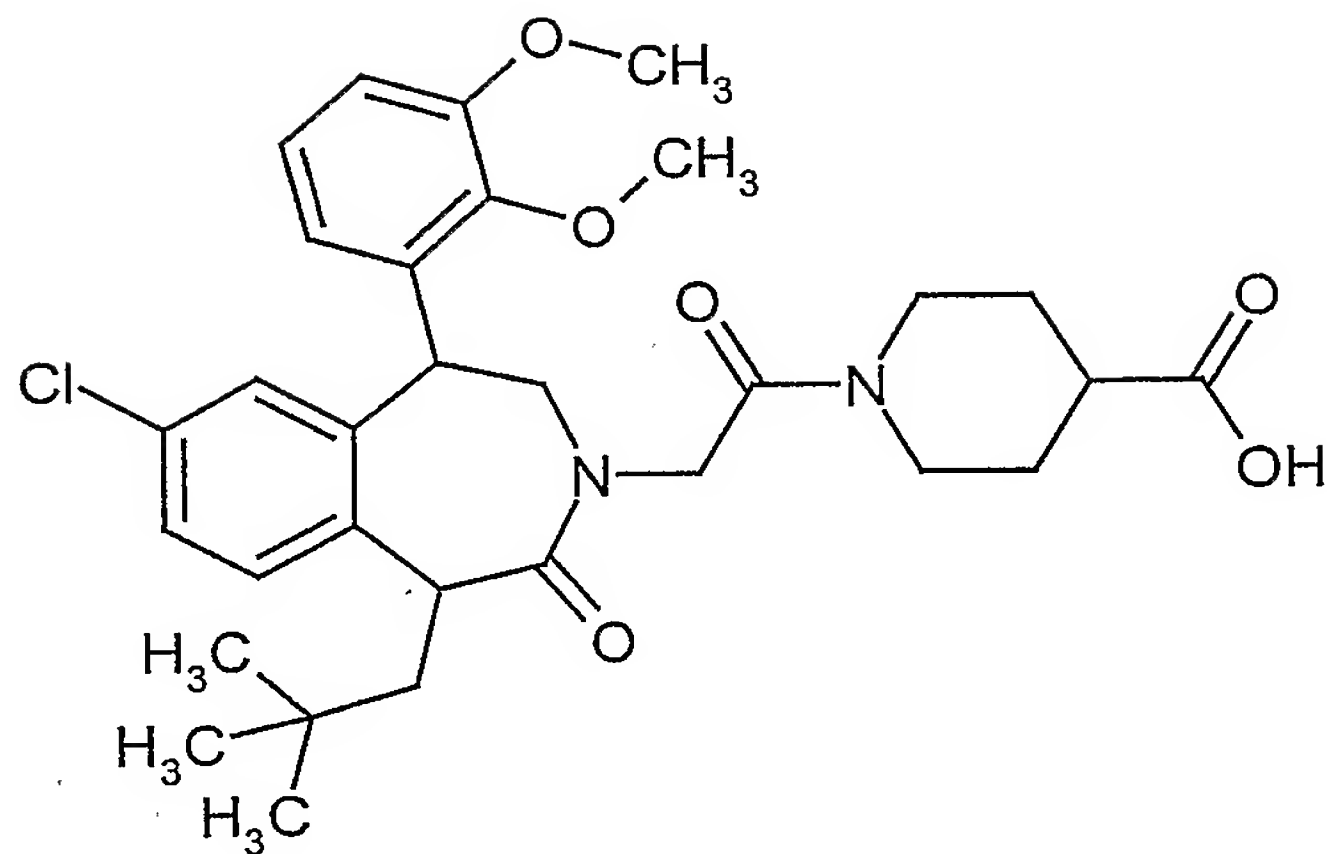
(1-{2-[7-Chlor-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure



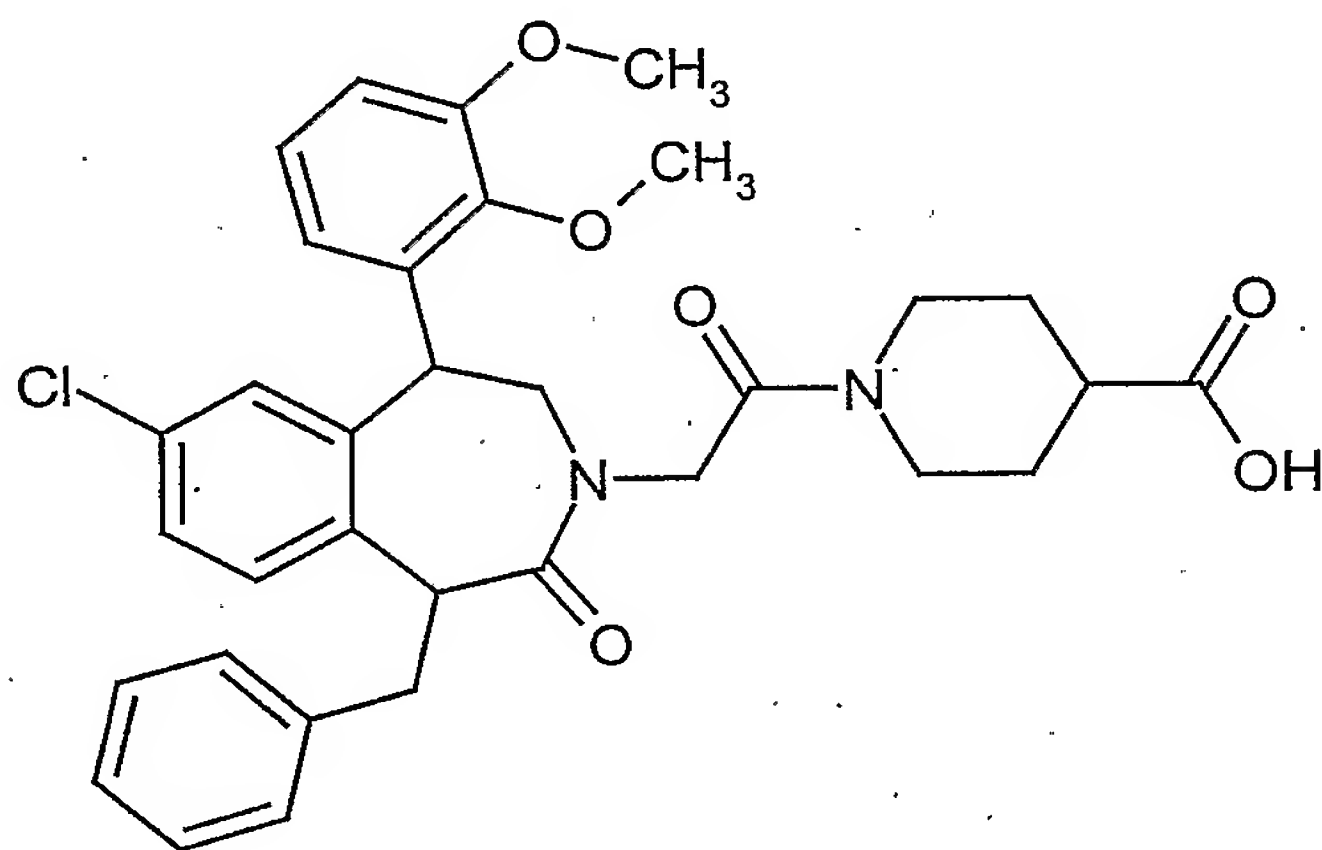
5

Beispiel 47

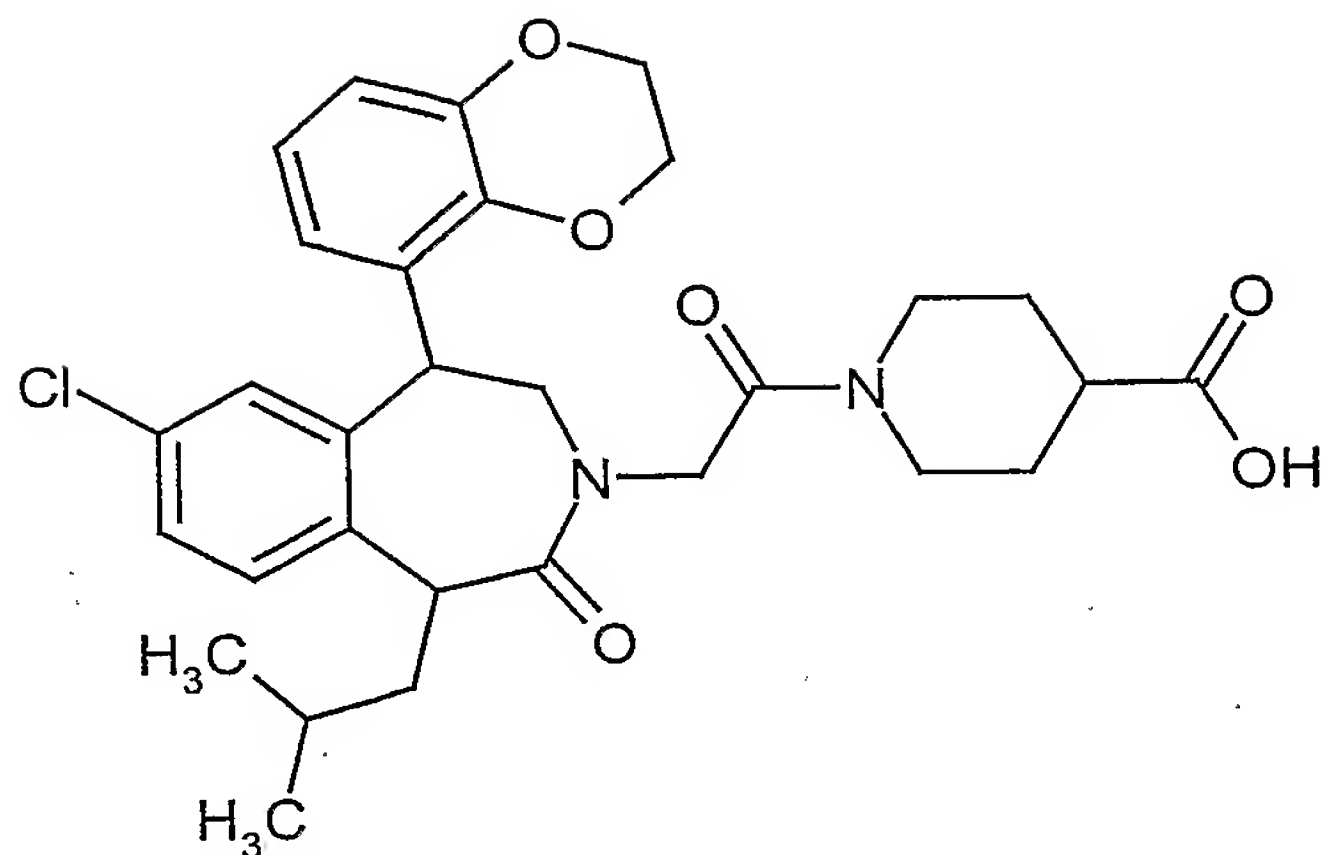
(1-{2-[7-Chlor-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

**Beispiel 48**

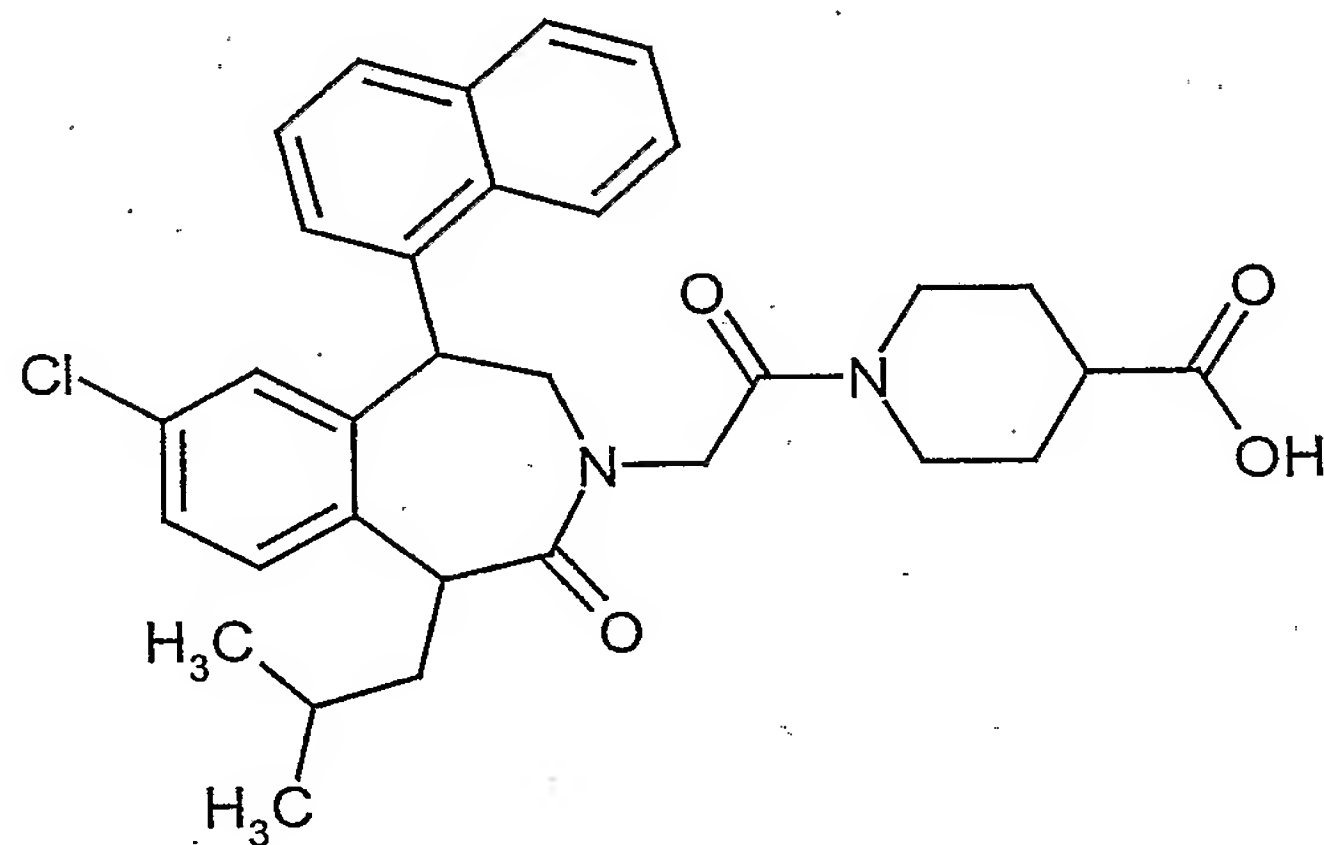
(1-{2-[1-Benzyl-7-chlor-5-(2,3-dimethoxyphenyl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

**Beispiel 49**

(1-{2-[7-Chlor-5-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

**Beispiel 50**

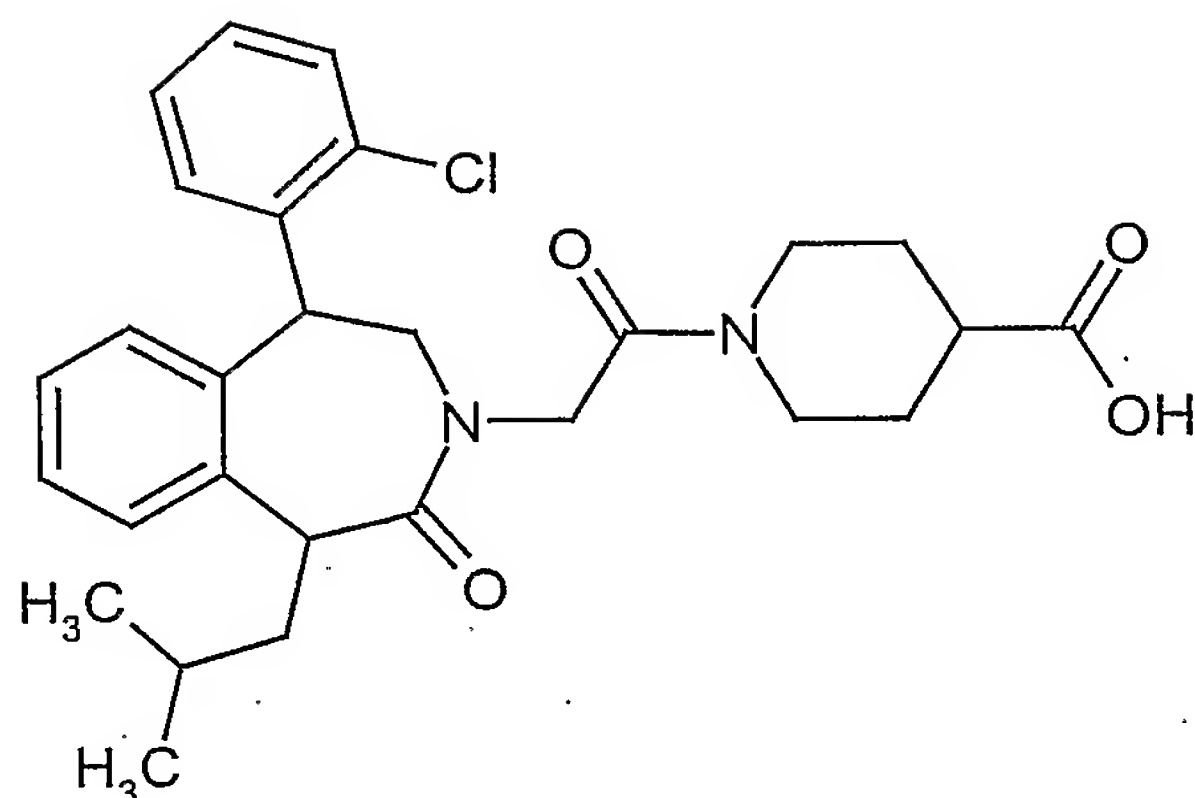
(1-{2-[7-Chlor-1-isobutyl-5-(naphthalin-1-yl)-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure



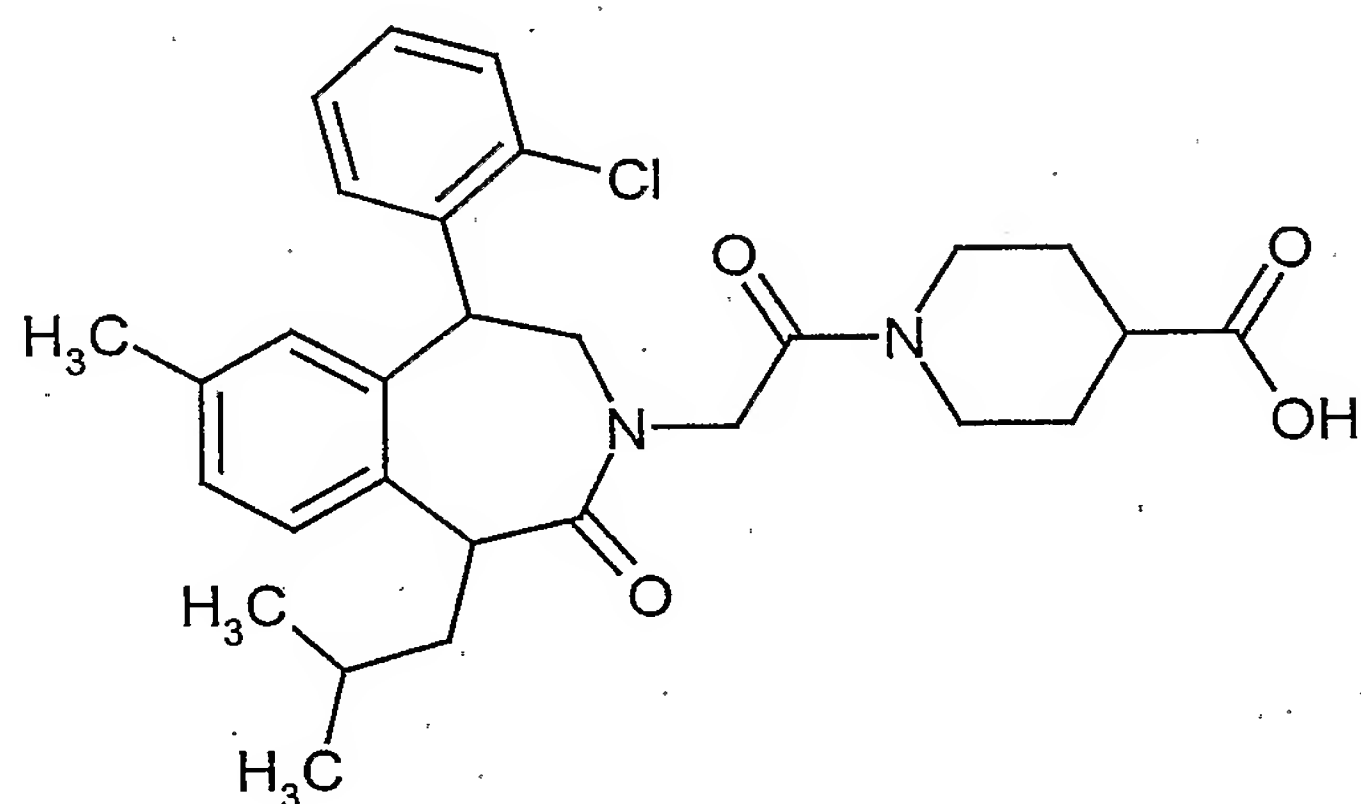
5

Beispiel 51

(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

**Beispiel 52**

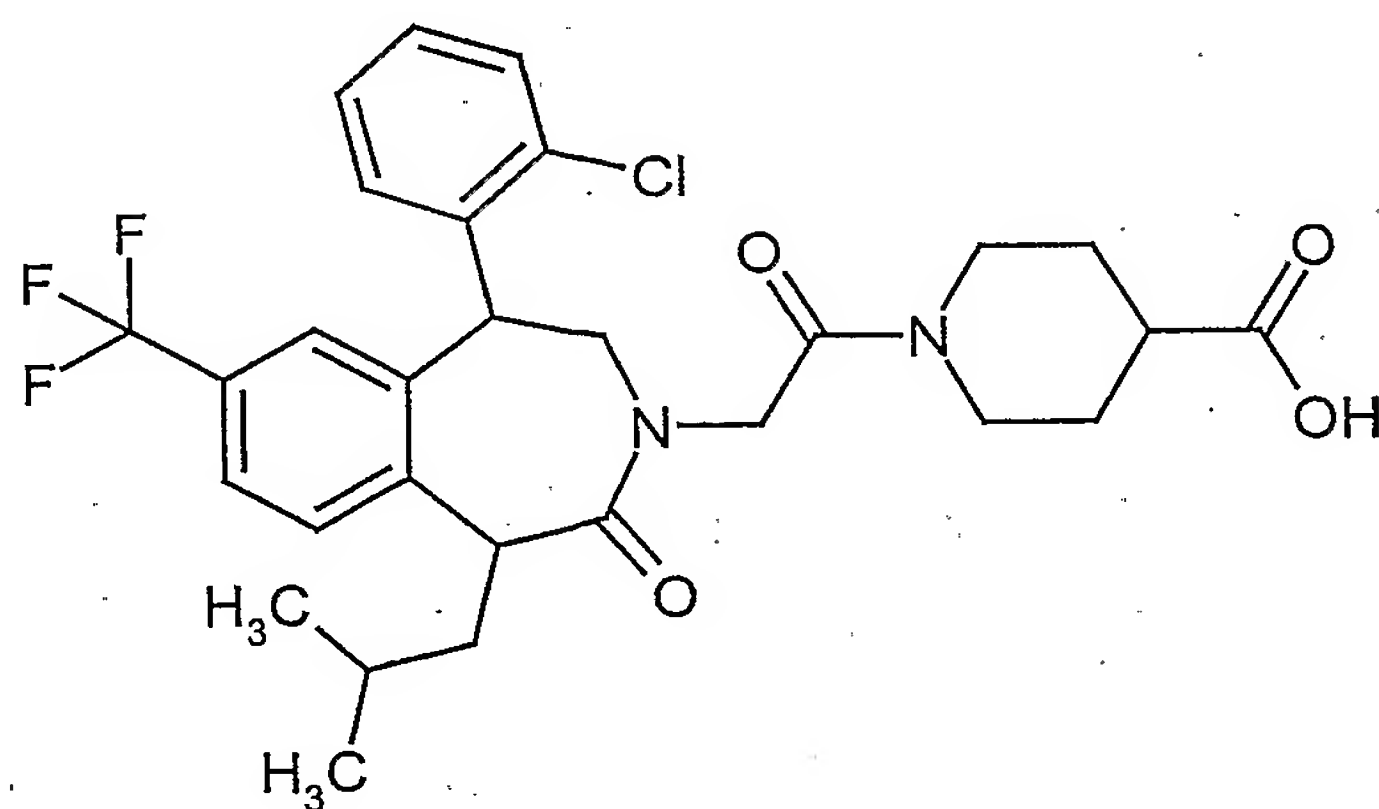
(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-1-isobutyl-7-methyl-2-oxo-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure



5

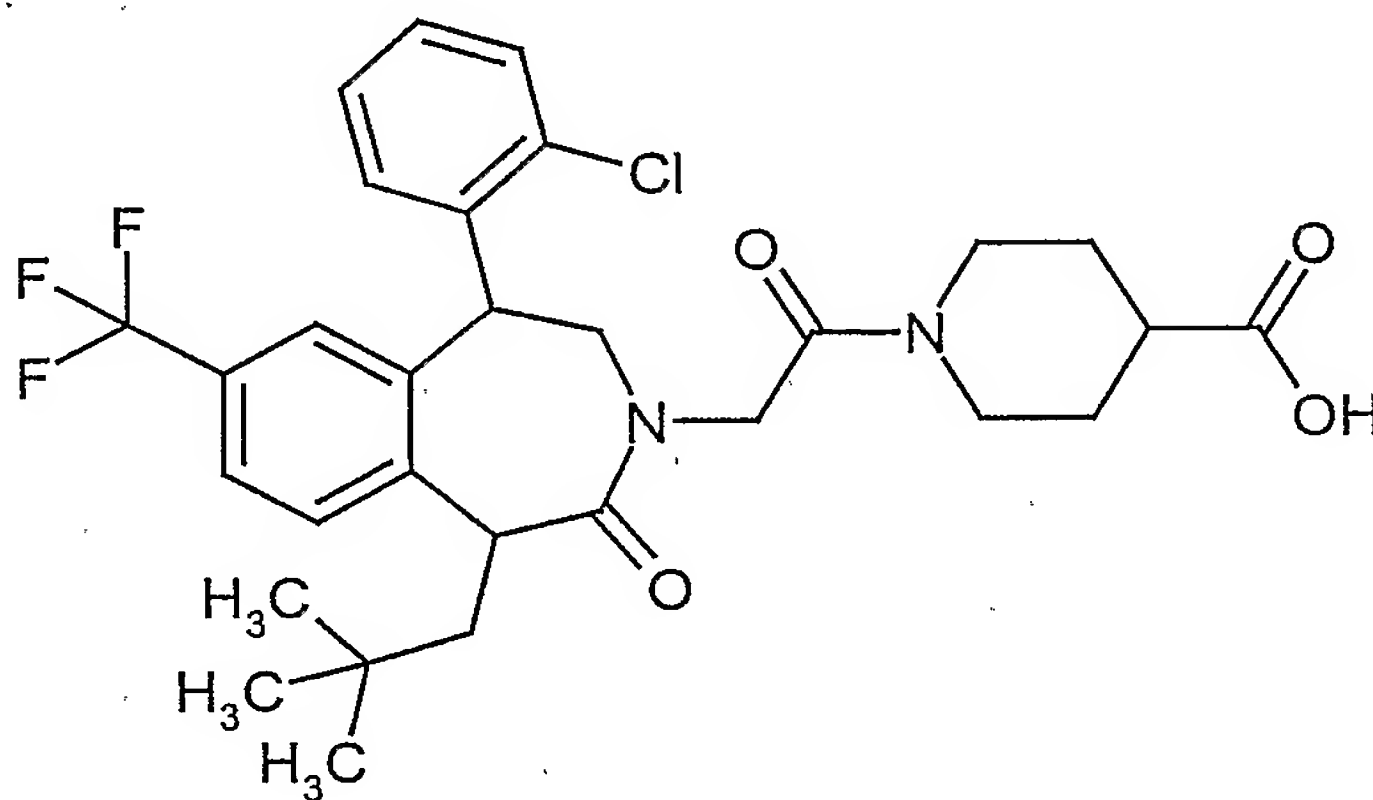
Beispiel 53

(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

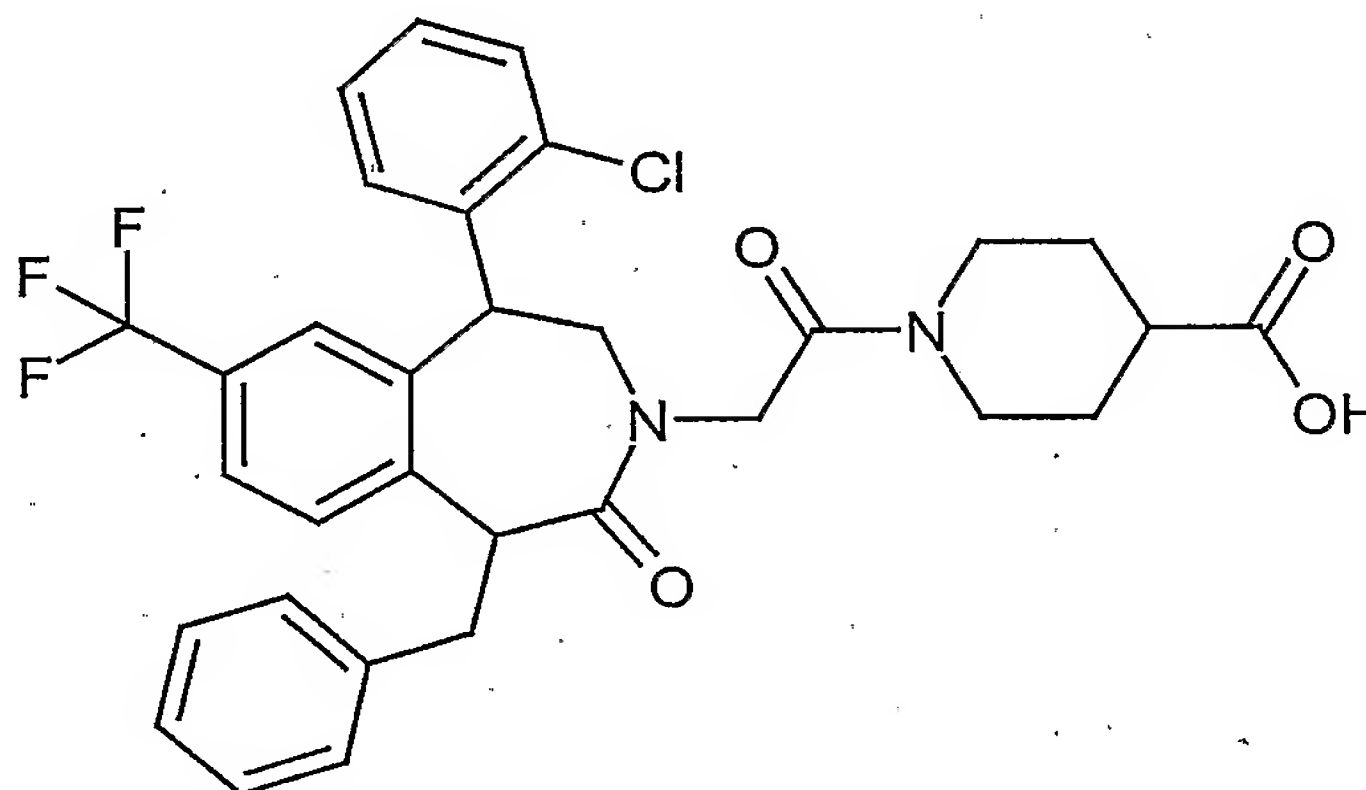


Beispiel 54

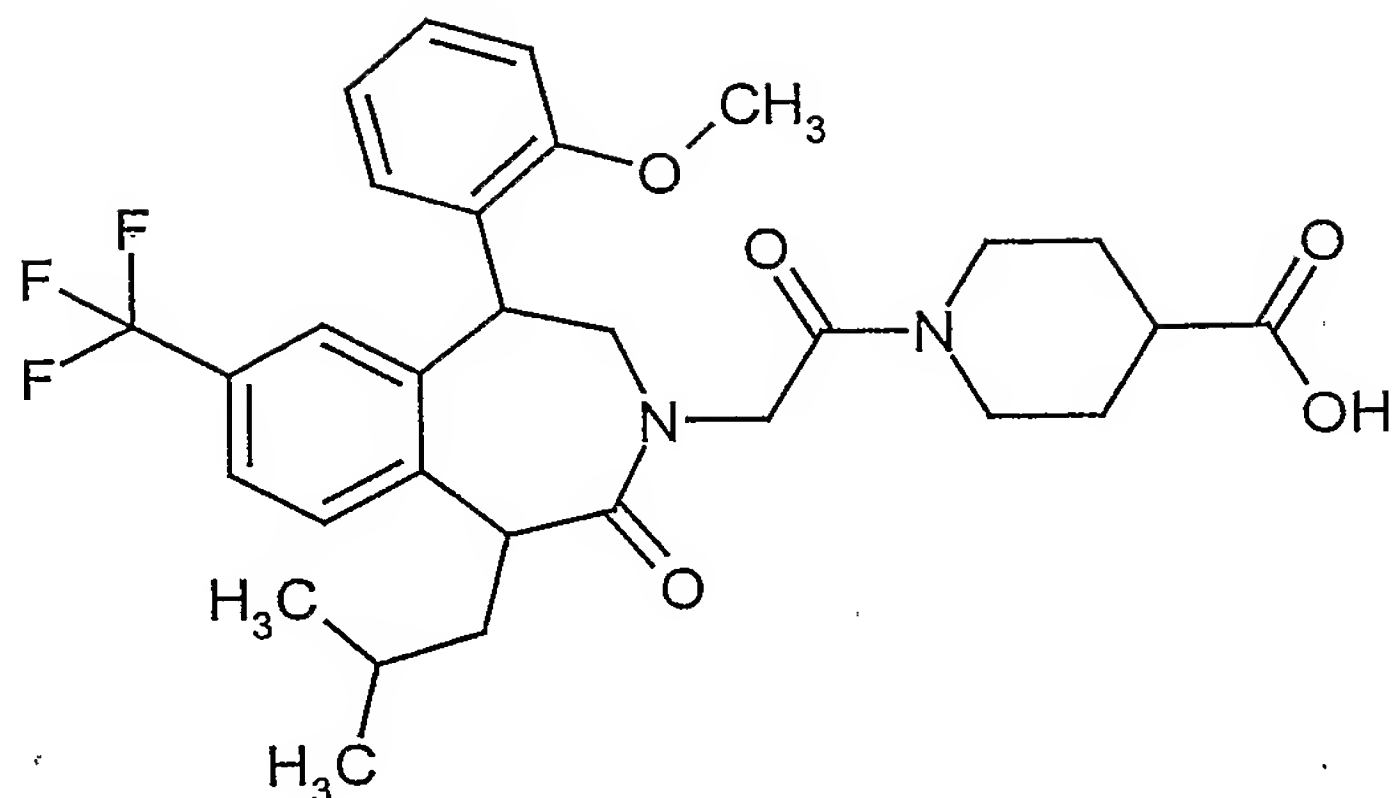
(1-{2-[5-(2-Chlorphenyl)-1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo-*[d]*azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

5 **Beispiel 55**

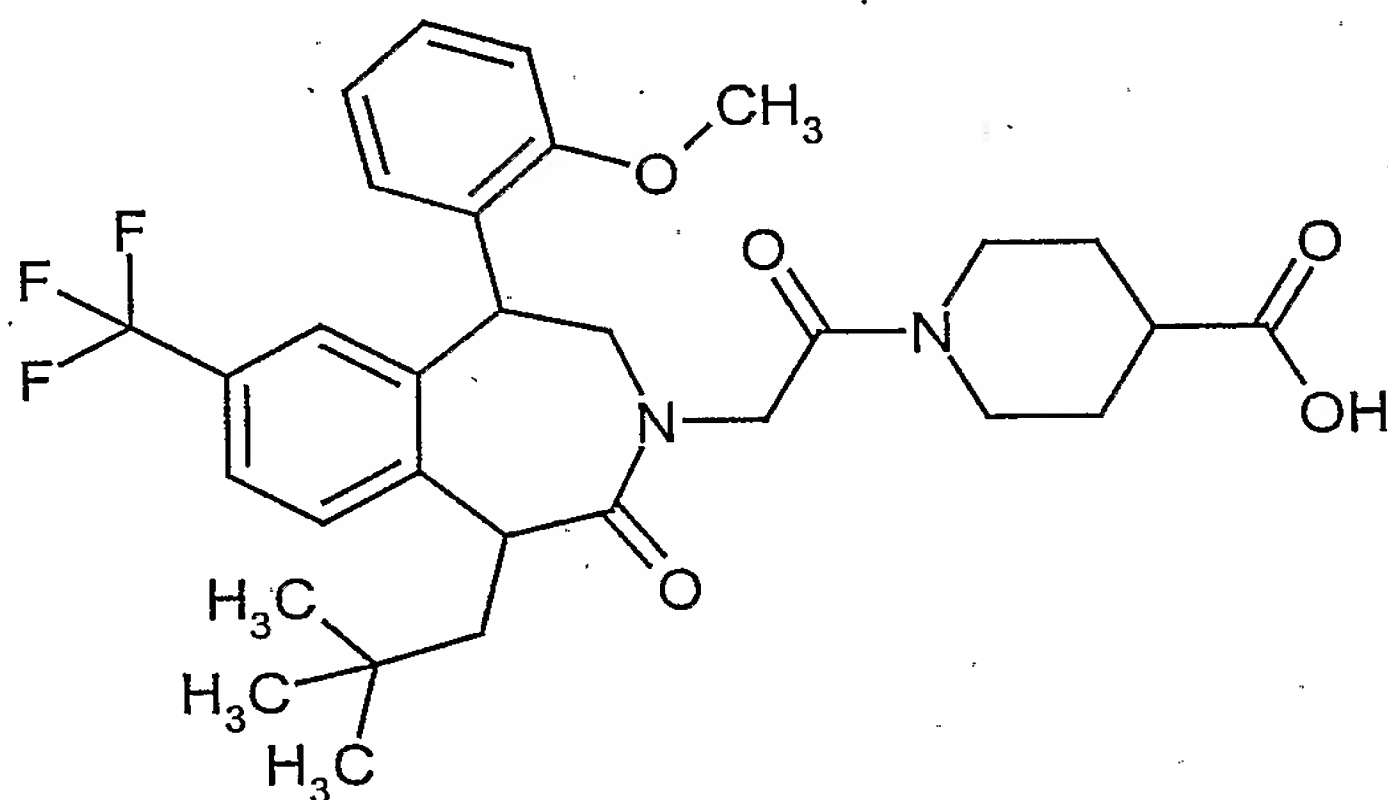
(1-{2-[1-Benzyl-5-(2-chlorphenyl)-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

**Beispiel 56**

10 (1-{2-[1-Isobutyl-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

**Beispiel 57**

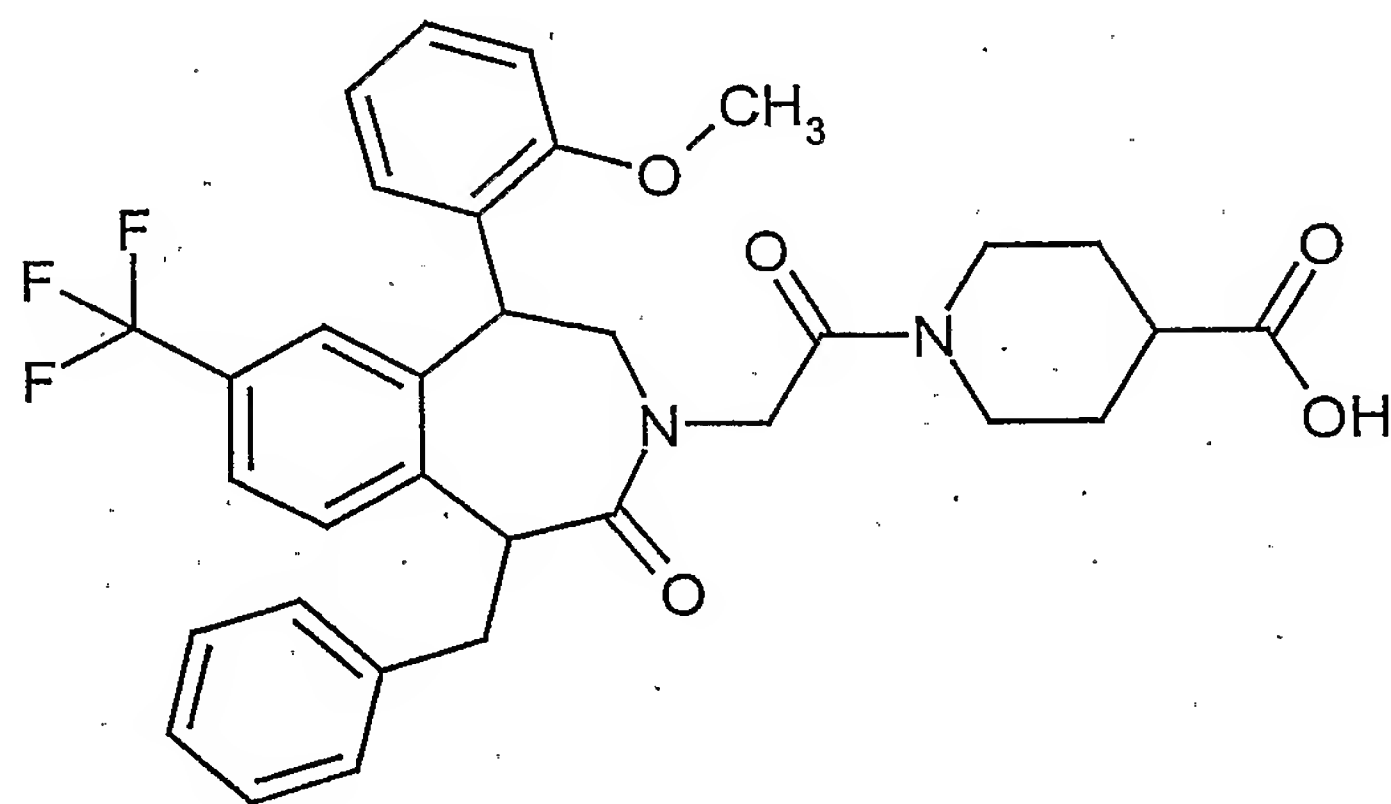
(1-{2-[1-(2,2-Dimethylpropyl)-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure



5

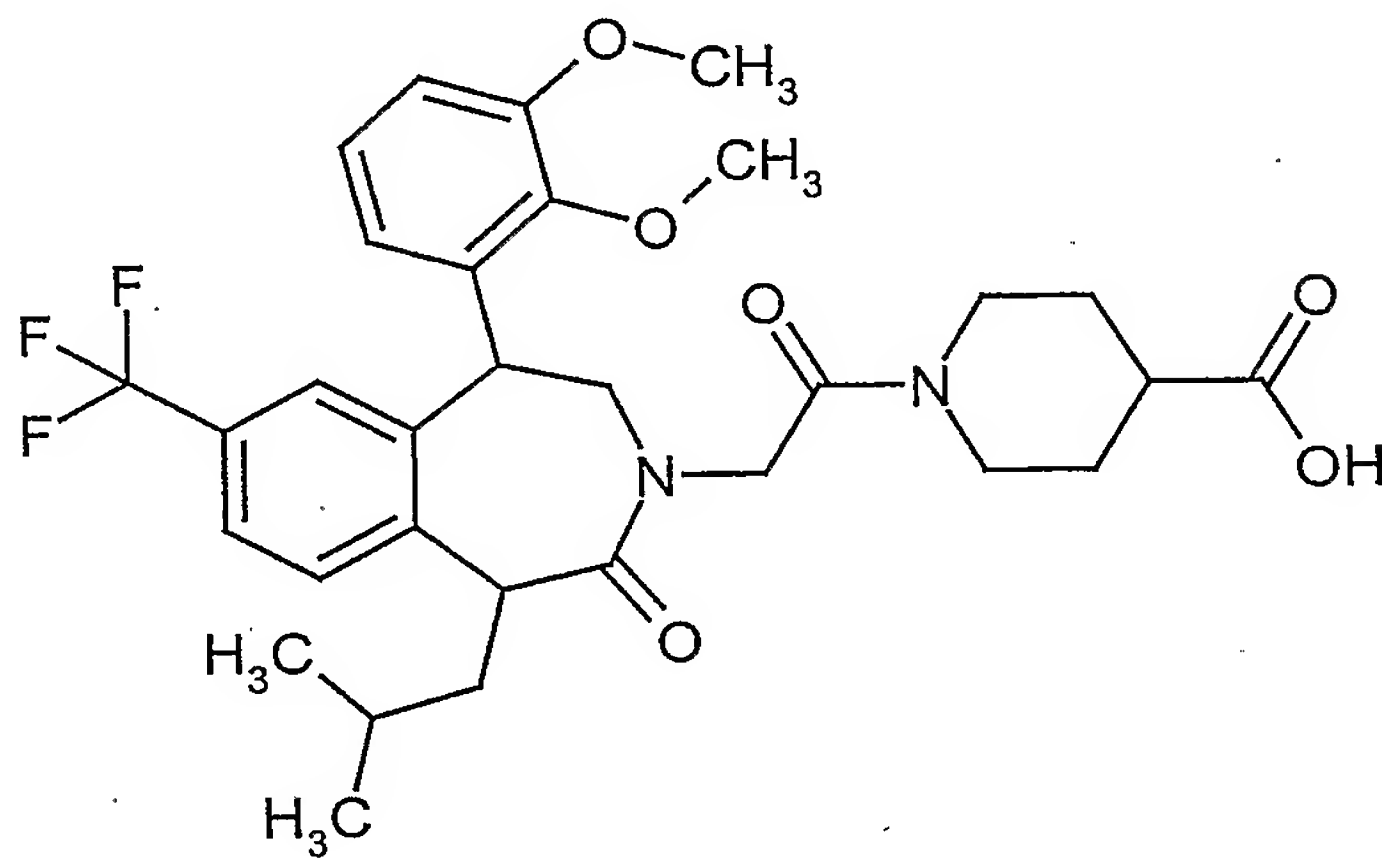
Beispiel 58

(1-{2-[1-Benzyl-5-(2-methoxyphenyl)-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[*d*]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

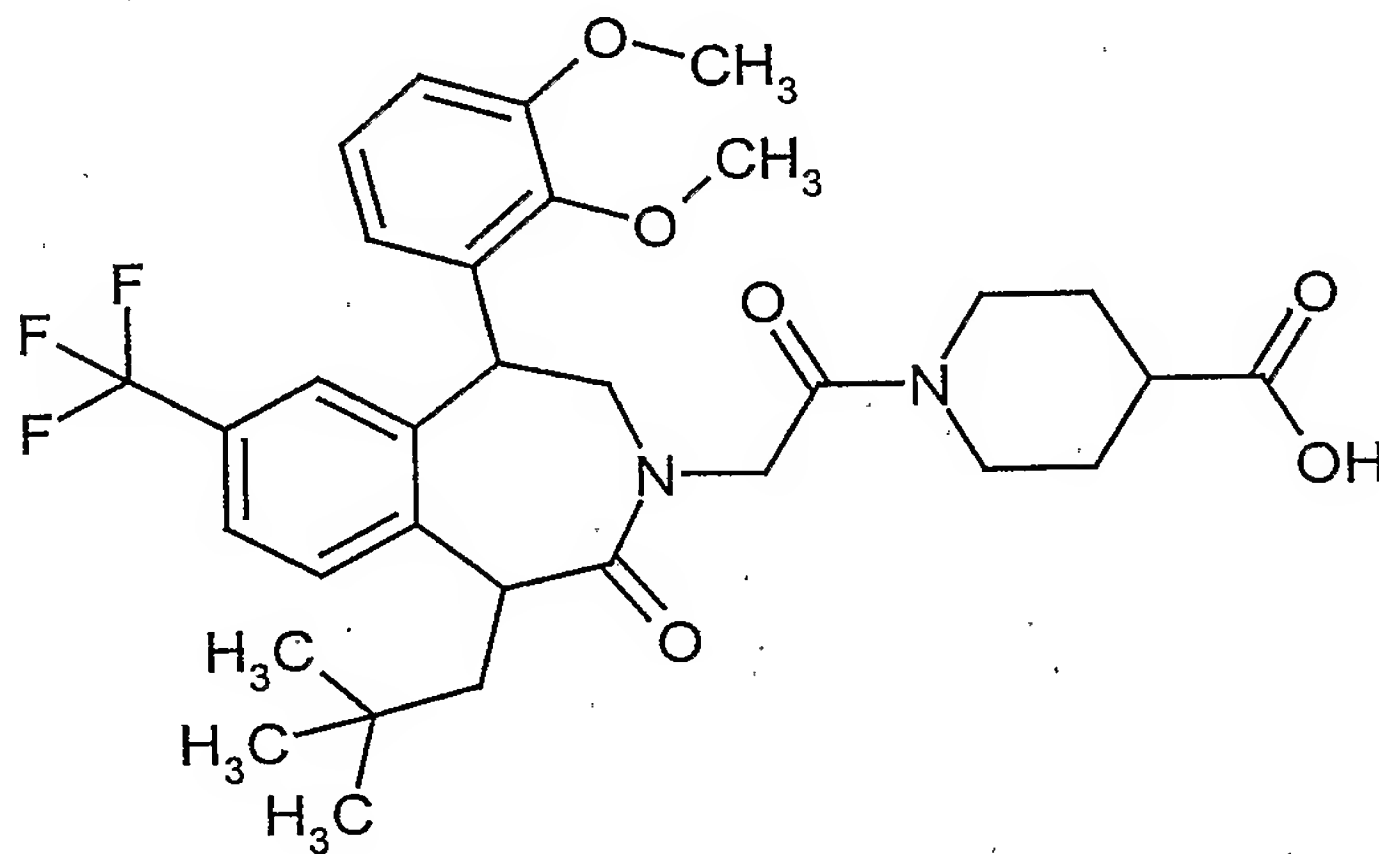


Beispiel 59

(1-{2-[5-(2,3-Dimethoxyphenyl)-1-isobutyl-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]-azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure

**5 Beispiel 60**

(1-{2-[5-(2,3-Dimethoxyphenyl)-1-(2,2-dimethylpropyl)-2-oxo-7-trifluormethyl-1,2,4,5-tetrahydrobenzo[d]azepin-3-yl]-acetyl}-piperidin-4-yl)-carbonsäure



B. Bewertung der pharmakologischen Wirksamkeit

Die pharmakologische Wirkung der erfindungsgemäßen Verbindungen kann in folgenden Assays gezeigt werden:

1. Squalen-Synthase-Inhibitionsassay**5 a) Gewinnung von Mikrosomen:**

Als Quelle für Squalen-Synthase für den Aktivitäts-Assay werden Mikrosomen aus Rattenlebern präpariert. Die Rattenlebern werden in doppeltem Volumen Homogenisierungspuffer [100 mM Tris/HCl, 0.2 M Sucrose, 30 mM Nicotinamid, 14 mM Natriumfluorid, 5 mM Dithiothreitol, 5 mM MgCl₂, Protease-Inhibitor-Cocktail (Fa. Sigma, Taufkirchen), pH 7.5] zerkleinert und homogenisiert (Dounce Homogenisator). Der Überstand einer 10.000 g - Zentrifugation wird anschließend bei 100.500 g zentrifugiert. Die pelletierten Mikrosomen werden in Homogenisierungspuffer aufgenommen, auf 10 mg/ml Protein verdünnt und bei -80°C gelagert.

b) Aktivitäts-Assay der Squalen-Synthase:

Die Umsetzung von trans, trans-[1-³H]-Farnesylpyrophosphat zu [³H]-Squalen durch die mikrosomale Squalen-Synthase erfolgt unter folgenden Reaktionsbedingungen: Rattenleber-Mikrosomen (Proteingehalt 65 µg/ml), 1 mM NADPH, 6 mM Glutathion, 10% PBS, 10 mM Natriumfluorid, 5 mM MgCl₂, pH 7.5. Die jeweils zu testende Verbindung wird in DMSO gelöst und dem Assay in definierter Konzentration zugesetzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Farnesylpyrophosphat (Endkonzentration 5 µM) und 20 kBq/ml trans, trans-[1-³H]-Farnesylpyrophosphat gestartet und für 10 min. bei 37°C inkubiert. Anschließend werden 100 µl der Reaktionslösung mit 200 µl Chloroform, 200 µl Methanol und 60 µl 5 N Natronlauge versetzt und auf 2 mM Squalen eingestellt. Nach intensivem Mischen und anschließender Phasentrennung wird ein Aliquot der organischen Phase in Szintillationsflüssigkeit (Packard Ultima Gold LSC Cocktail) überführt und die organisch extrahierbaren radioaktiven Verbindungen quantifiziert (LS 6500, Fa. Beckman). Die Reduktion des radioaktiven Signals ist direkt proportional zur Inhibition der Squalen-Synthase durch die jeweils eingesetzte Verbindung.

Die Ausführungsbeispiele zeigen in diesem Test IC₅₀-Werte von < 20 µM.

2. Hemmung der Squalen- und Cholesterinsynthese in der Leber von Mäusen

Männliche NMRI-Mäuse werden auf normaler Nagerdiät (NAFAG 3883) in Stoffwechselkäfigen gehalten. Der Licht/Dunkel-Zyklus beträgt 12 Stunden, von 6 Uhr bis 18 Uhr und von 18 Uhr bis 6

Uhr. Die Tiere werden mit einem Körpergewicht zwischen 25 g und 40 g in Gruppen von 8-10 Tieren in die Versuche eingesetzt. Futter und Trinkwasser stehen den Tieren ad libitum zur Verfügung.

Die Substanzen werden entsprechend ihrer Löslichkeit in wässriger Traganth-Suspension (0.5%) oder in Solutol HS15/Kochsalz-Lösung (20:80) mit der Schlundsonde in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht oral verabreicht oder auch in Solutol HS15/Kochsalz-Lösung (20:80) oder DMSO/Kochsalz-Lösung (20:80) subkutan injiziert. Die entsprechenden Kontrollgruppen erhalten nur das entsprechende Formulierungsmittel ohne Wirkstoff. Eine oder zwei Stunden nach Substanzapplikation wird den Tieren radioaktiv markiertes ^{14}C -Mevalonolacton intraperitoneal injiziert. Eine oder zwei Stunden nach der Injektion von ^{14}C -Mevalonolacton, bzw. 2-4 Stunden nach der Substanzapplikation, werden die Tiere getötet, der Bauchraum geöffnet und Lebergewebe entnommen. Sofort nach der Entnahme wird das Gewebe oberflächlich abgetrocknet, gewogen und in Isopropanol homogenisiert. Die weitere Aufarbeitung und Extraktion des synthetisierten Squalens und seiner Folgeprodukte erfolgt nach einer Methode von I. Duncan et al. (*J. Chromatogr.* 1979, 162), modifiziert nach H. Bischoff et al. (*Atherosclerosis* 1997, 135).

Die extrahierte Lipidfraktion wird in 1 ml Isopropanol aufgenommen, in Szintillationsröhrchen überführt, mit 15 ml Ultima Gold[®]-Szintillationsflüssigkeit (Packard) aufgefüllt und in einem Flüssigszintillationszähler (Beckmann Coulter LS 6500) gezählt.

Nach Berechnung der spezifischen ^{14}C -Aktivität der Lipidfraktion (dpm/g Lebergewebe) wird die Syntheserate des radioaktiv markierten ^{14}C -Squalens und der ^{14}C -Folgemetabolite der mit Wirkstoff behandelten Tiere verglichen mit der Syntheserate des radioaktiv markierten ^{14}C -Squalens und der ^{14}C -Folgemetabolite der nur mit Formulierungsmittel behandelten Kontrolltiere. Eine Herabsetzung der Syntheserate um $\geq 30\%$ verglichen mit der Syntheserate der Kontrolltiere (= 100%) wird als pharmakologisch wirksam angesehen, wenn die statistische Beurteilung mit Student's t-test einen p-Wert < 0.05 ergibt.

3. Hemmung der Squalen- und Cholesterinsynthese in der Leber von Ratten

Männliche Wistar-Ratten werden auf normaler Nagerdiät (NAFAG 3883) in Makrolon[®]-Typ III-Käfigen gehalten. Der Licht/Dunkel-Zyklus beträgt 12 Stunden, von 6 Uhr bis 18 Uhr und von 18 Uhr bis 6 Uhr. Die Tiere werden mit einem Körpergewicht zwischen 150 g und 200 g in Gruppen von 6-8 Tieren in die Versuche eingesetzt. Das Futter wird den Tieren 18-22 Stunden vor Versuchsbeginn entzogen, Trinkwasser steht ad libitum bis Versuchsende zur Verfügung.

Die Substanzen werden entsprechend ihrer Löslichkeit in wässriger Traganth-Suspension (0.5%) oder in Solutol HS15/Kochsalz-Lösung (20:80) mit der Schlundsonde in einem Volumen von 10 ml/kg Körpergewicht oral verabreicht oder auch in Solutol HS15/Kochsalz-Lösung (20:80) oder DMSO/Kochsalz-Lösung (20:80) subkutan injiziert. Die entsprechenden Kontrollgruppen erhalten
5 nur das entsprechende Formulierungsmittel ohne Wirkstoff. Eine oder zwei Stunden nach Substanzapplikation wird den Tieren radioaktiv markiertes ^{14}C -Mevalonolacton intraperitoneal injiziert. Eine oder zwei Stunden nach der Injektion von ^{14}C -Mevalonolacton, bzw. 2-4 Stunden nach der Substanzapplikation, werden die Tiere getötet, der Bauchraum geöffnet und Lebergewebe entnommen. Sofort nach der Entnahme wird das Gewebe oberflächlich abgetrocknet, gewogen und
10 in Isopropanol homogenisiert. Die weitere Aufarbeitung und Extraktion des synthetisierten Squalens und seiner Folgeprodukte erfolgt nach einer Methode von I. Duncan et al. (*J. Chromatogr.* 1979, 162), modifiziert nach H. Bischoff et al. (*Atherosclerosis* 1997, 135).

Die extrahierte Lipidfraktion wird in 1 ml Isopropanol aufgenommen, in Szintillationsröhrchen überführt, mit 15 ml Ultima Gold[®]-Szintillationsflüssigkeit (Packard) aufgefüllt und in einem
15 Flüssigszintillationszähler (Beckmann Coulter LS 6500) gezählt.

Nach Berechnung der spezifischen ^{14}C -Aktivität der Lipidfraktion (dpm/g Lebergewebe) wird die Syntheserate des radioaktiv markierten ^{14}C -Squalens und der ^{14}C -Folgemetabolite der mit Wirkstoff behandelten Tiere verglichen mit der Syntheserate des radioaktiv markierten ^{14}C -Squalens und der ^{14}C -Folgemetabolite der nur mit Formulierungsmittel behandelten Kontrolltiere. Eine
20 Herabsetzung der Syntheserate um $\geq 30\%$ verglichen mit der Syntheserate der Kontrolltiere (= 100%) wird als pharmakologisch wirksam angesehen, wenn die statistische Beurteilung mit Student's t-test einen p-Wert < 0.05 ergibt.

C. Ausführungsbeispiele für pharmazeutische Zusammensetzungen

Die erfindungsgemäßen Verbindungen können folgendermaßen in pharmazeutische Zubereitungen überführt werden:

Tablette:**5 Zusammensetzung:**

100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 50 mg Lactose (Monohydrat), 50 mg Maisstärke (nativ), 10 mg Polyvinylpyrrolidon (PVP 25) (Fa. BASF, Ludwigshafen, Deutschland) und 2 mg Magnesiumstearat.

Tablettengewicht 212 mg. Durchmesser 8 mm, Wölbungsradius 12 mm.

10 Herstellung:

Die Mischung aus erfindungsgemäßer Verbindung, Lactose und Stärke wird mit einer 5%-igen Lösung (m/m) des PVPs in Wasser granuliert. Das Granulat wird nach dem Trocknen mit dem Magnesiumstearat 5 Minuten gemischt. Diese Mischung wird mit einer üblichen Tablettenpresse verpresst (Format der Tablette siehe oben). Als Richtwert für die Verpressung wird eine Presskraft
15 von 15 kN verwendet.

Oral applizierbare Suspension:**Zusammensetzung:**

1000 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 1000 mg Ethanol (96%), 400 mg Rhodigel® (Xanthan gum der Firma FMC, Pennsylvania, USA) und 99 g Wasser.

20 Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 10 ml orale Suspension.

Herstellung:

Das Rhodigel wird in Ethanol suspendiert, die erfindungsgemäße Verbindung wird der Suspension zugefügt. Unter Rühren erfolgt die Zugabe des Wassers. Bis zum Abschluß der Quellung des

25 Rhodigels wird ca. 6 h gerührt.

Oral applizierbare Lösung:

Zusammensetzung:

500 mg der erfindungsgemäßen Verbindung, 2.5 g Polysorbat und 97 g Polyethylenglycol 400.
Einer Einzeldosis von 100 mg der erfindungsgemäßen Verbindung entsprechen 20 g orale Lösung.

5 **Herstellung:**

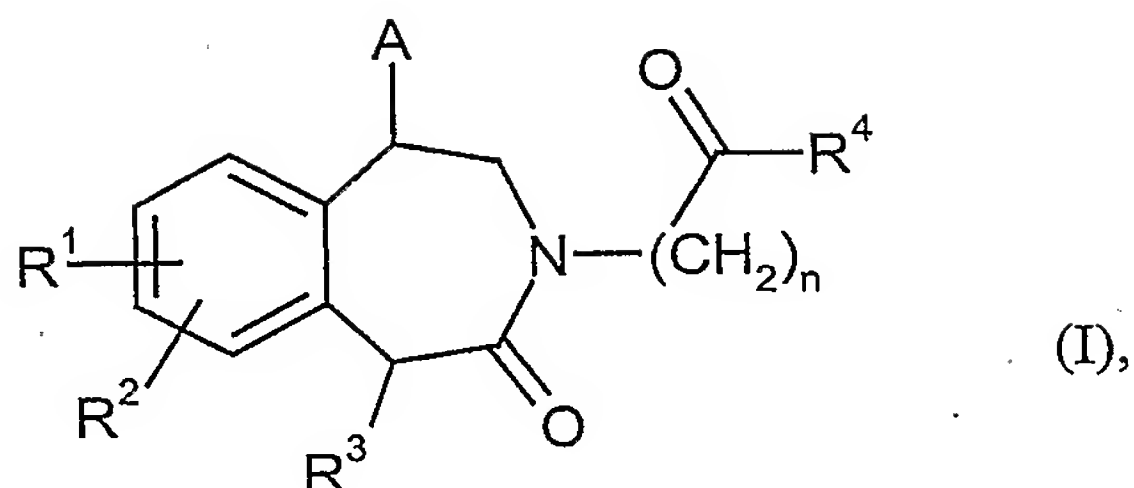
Die erfindungsgemäße Verbindung wird in der Mischung aus Polyethylenglycol und Polysorbat unter Rühren suspendiert. Der Rührvorgang wird bis zur vollständigen Auflösung der erfindungsgemäßen Verbindung fortgesetzt.

i.v.-Lösung:

- 10 Die erfindungsgemäße Verbindung wird in einer Konzentration unterhalb der Sättigungslöslichkeit in einem physiologisch verträglichen Lösungsmittel (z.B. isotonische Kochsalzlösung, Glucose-lösung 5% und/oder PEG 400-Lösung 30%) gelöst. Die Lösung wird steril filtriert und in sterile und pyrogenfreie Injektionsbehältnisse abgefüllt.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)

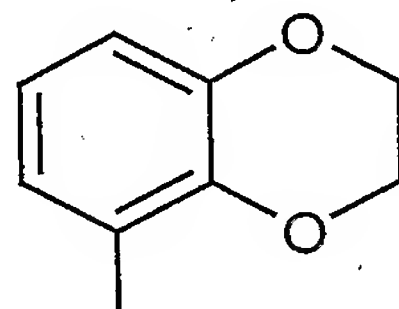


in welcher

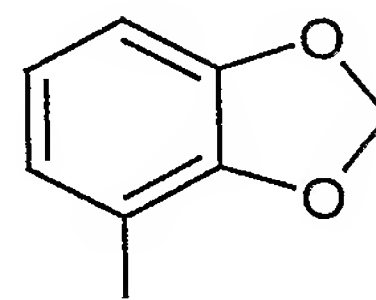
A für (C₆-C₁₀)-Aryl oder 5- bis 10-gliedriges Heteroaryl, welche jeweils bis zu dreifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl und (C₁-C₆)-Alkoxy substituiert sein können,

oder

für eine Gruppe der Formel



oder



steht,

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

R¹ und R² gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₁-C₆)-Alkoxy stehen,

R³ für (C₁-C₈)-Alkyl, (C₂-C₈)-Alkenyl oder (C₂-C₈)-Alkynyl, welche jeweils durch Phenyl, (C₃-C₈)-Cycloalkyl, Hydroxy oder Amino substituiert sein können, steht,

und

R⁴ für eine Gruppe der Formel -OR⁷ oder -NR⁸R⁹ steht, worin

R⁷ Wasserstoff oder (C₁-C₆)-Alkyl bedeutet,

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C_1-C_6) -Alkyl oder (C_3-C_8) -Cycloalkyl, die durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyl substituiert sein können, bedeuten

oder

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 4- bis 8-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N- R^{10} , O, S, SO oder SO_2 enthalten und durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Oxo, Amino, (C_1-C_6) -Alkyl, Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyl substituiert sein kann, bilden, worin

(C_1-C_6) -Alkyl seinerseits durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_6) -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di- (C_1-C_6) -alkylaminocarbonyl substituiert sein kann

und

R^{10} Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl, (C_1-C_4) -Acyl oder (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl bedeutet,

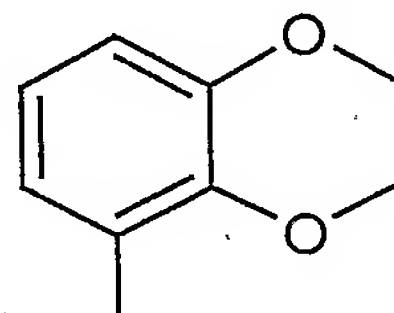
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

2. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1, in welcher

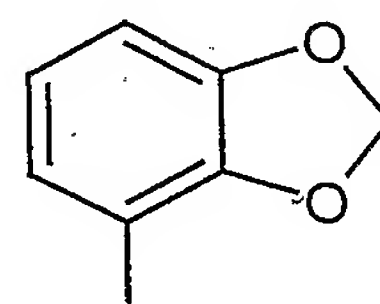
A für Phenyl, Naphthyl oder Pyridyl, welche jeweils bis zu zweifach, gleich oder verschieden, durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Fluor, Chlor, Brom, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C_1-C_4) -Alkyl und (C_1-C_4) -Alkoxy substituiert sein können,

oder

für eine Gruppe der Formel



oder



steht,

n für die Zahl 1, 2 oder 3 steht,

R¹ für Wasserstoff, Fluor, Chlor, Cyano, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, (C₁-C₄)-Alkyl oder (C₁-C₄)-Alkoxy steht,

R² für Wasserstoff steht,

5 R³ für (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₂-C₆)-Alkenyl, welche jeweils durch Phenyl, (C₃-C₆)-Cycloalkyl oder Hydroxy substituiert sein können, steht,

und

R⁴ für eine Gruppe der Formel -OR⁷ oder -NR⁸R⁹ steht, worin

R⁷ Wasserstoff bedeutet,

10 R⁸ und R⁹ gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆)-Alkyl oder (C₃-C₆)-Cycloalkyl, die durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein können, bedeuten

15 oder

R⁸ und R⁹ gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 7-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N-R¹⁰ und O enthalten und durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Oxo, Amino, (C₁-C₄)-Alkyl, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann, bilden, worin

(C₁-C₄)-Alkyl seinerseits durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di-(C₁-C₄)-alkylaminocarbonyl substituiert sein kann

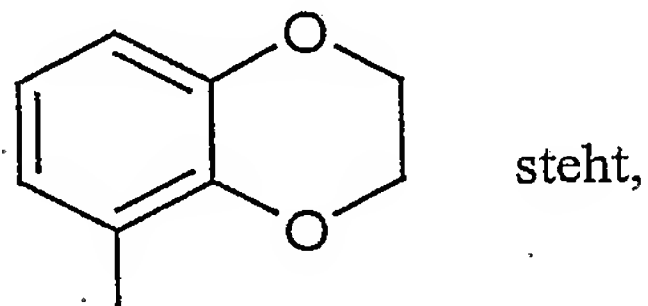
25 und

R¹⁰ Wasserstoff, (C₁-C₄)-Alkyl, (C₁-C₄)-Acyl oder (C₁-C₄)-Alkoxycarbonyl bedeutet,

sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

3. Verbindung der Formel (I) nach Anspruch 1 oder 2, in welcher

A für Phenyl, welches ein- oder zweifach, gleich oder verschieden, durch Fluor, Chlor, Brom, Methyl oder Methoxy substituiert sein kann, für Naphthyl oder für eine Gruppe der Formel



n für die Zahl 1 steht,

R^1 für Wasserstoff, Chlor, Methyl oder Trifluormethyl steht,

R^2 für Wasserstoff steht,

R^3 für (C_1-C_6) -Alkyl, (C_2-C_6) -Alkenyl oder für Benzyl steht,

und

R^4 für eine Gruppe der Formel $-OR^7$ oder $-NR^8R^9$ steht, worin

R^7 Wasserstoff bedeutet,

R^8 und R^9 gleich oder verschieden sind und unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C_1-C_6) -Alkyl, welches durch Carboxyl oder (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl substituiert sein kann, bedeuten

oder

R^8 und R^9 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 5- bis 6-gliedrigen Heterocyclus, der ein weiteres Ring-Heteroatom aus der Reihe N- R^{10} und O enthalten und durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Oxo, Amino, (C_1-C_4) -Alkyl, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxy-carbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di- (C_1-C_4) -alkylaminocarbonyl substituiert sein kann, bilden, worin

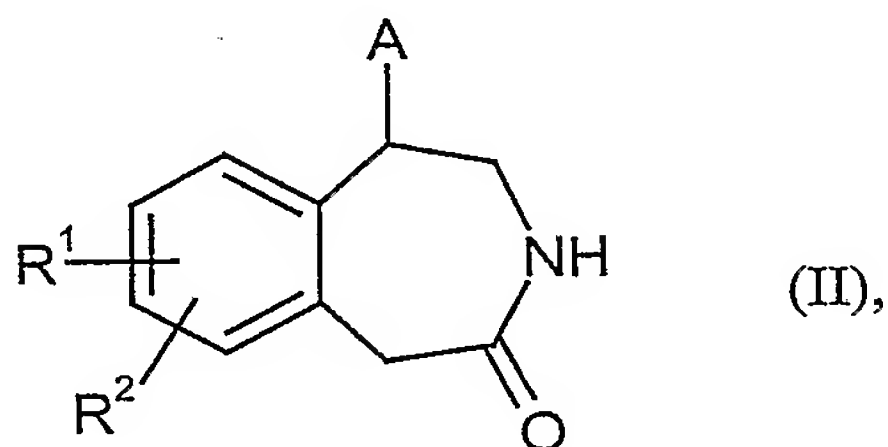
(C_1-C_4) -Alkyl seinerseits durch Substituenten ausgewählt aus der Gruppe Hydroxy, Amino, Carboxyl, (C_1-C_4) -Alkoxycarbonyl, Aminocarbonyl, Mono- und Di- (C_1-C_4) -alkylaminocarbonyl substituiert sein kann

und

R^{10} Wasserstoff, (C_1-C_4) -Alkyl oder (C_1-C_4) -Acyl bedeutet,

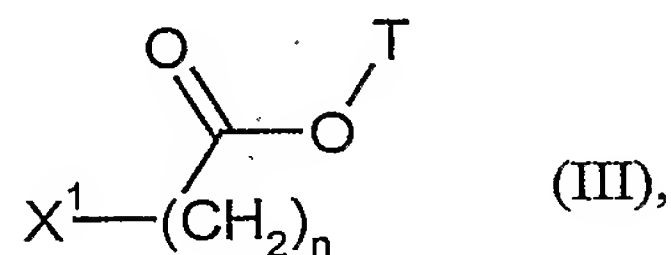
sowie ihre Salze, Solvate und Solvate der Salze.

4. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung, wie in den Ansprüchen 1 bis 3 definiert,
dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel (II)



in welcher R^1 , R^2 und A jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

zunächst in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer Base mit einer Verbindung der Formel (III)



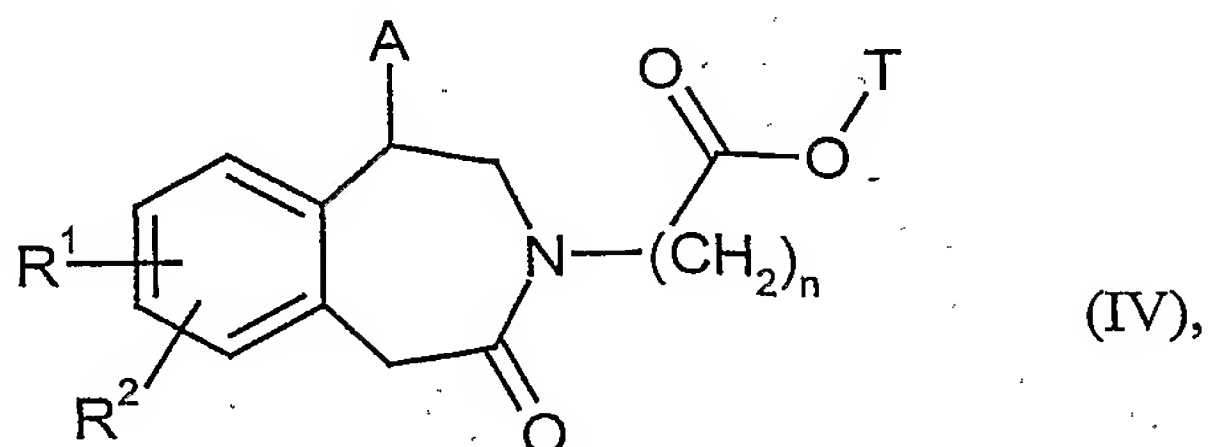
in welcher n die oben angegebenen Bedeutungen hat,

T für (C_1-C_4) -Alkyl oder Benzyl

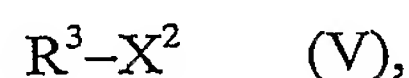
und

X^1 für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat steht,

zu Verbindungen der Formel (IV)



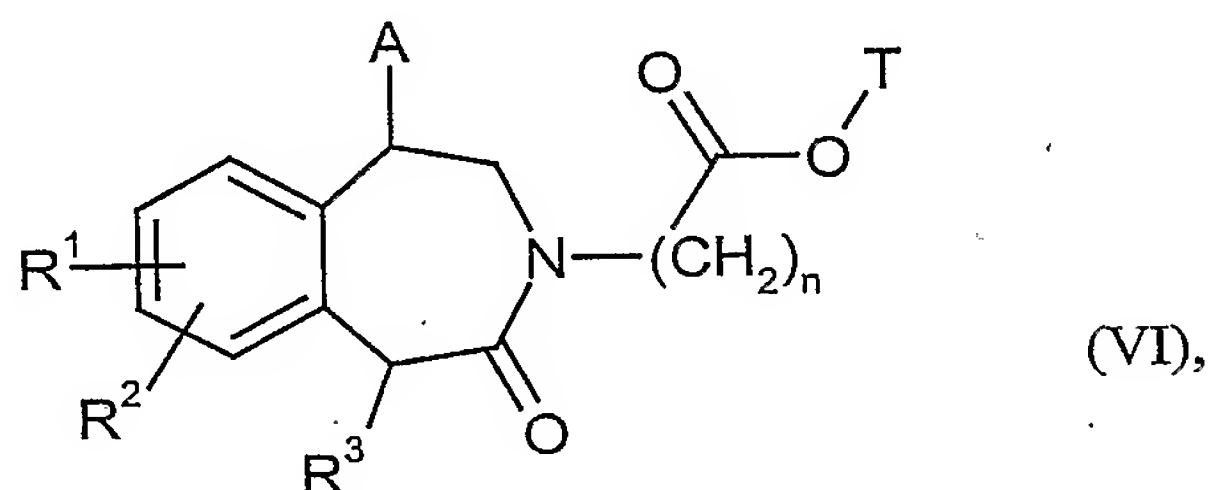
in welcher R^1 , R^2 , A, T und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt, anschließend in einem inerten Lösungsmittel in Gegenwart einer geeigneten
Base, vorzugsweise einer Phosphazen-Base, mit einer Verbindung der Formel (V)



5 in welcher R^3 die oben angegebenen Bedeutungen hat und

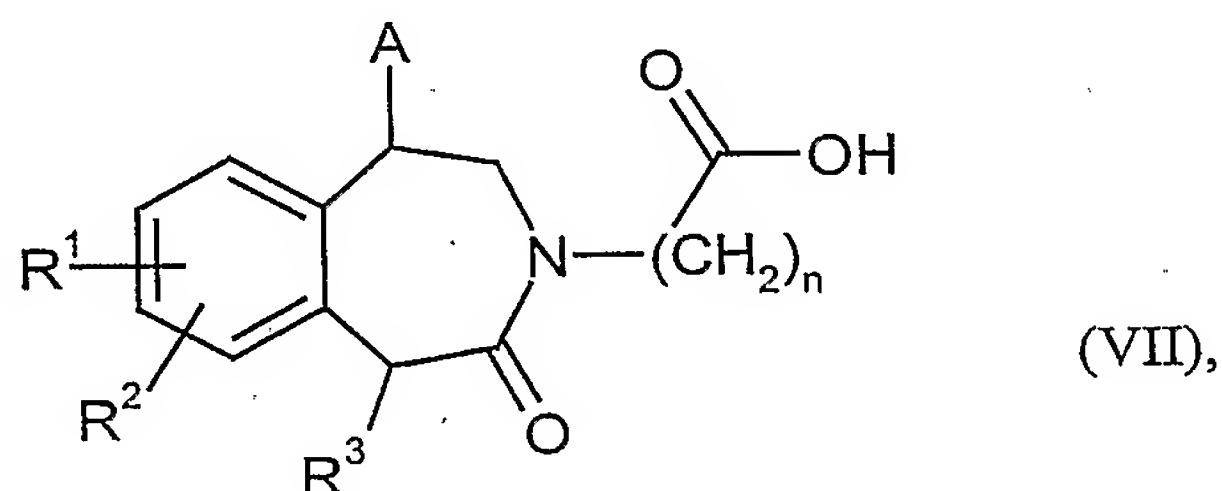
X^2 für eine geeignete Fluchtgruppe wie beispielsweise Halogen, Mesylat oder Tosylat
steht,

in Verbindungen der Formel (VI)



10 in welcher R^1 , R^2 , R^3 , A, T und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

überführt, diese durch basische oder saure Hydrolyse oder im Falle, dass T für Benzyl
steht, auch hydrogenolytisch zu Carbonsäuren der Formel (VII)



in welcher R^1 , R^2 , R^3 , A und n jeweils die oben angegebenen Bedeutungen haben,

15 umgesetzt und dann nach literaturbekannten Methoden zur Veresterung bzw. Amidierung
von Carbonsäuren in die Verbindungen der Formel (I) überführt

und die Verbindungen der Formel (I) gegebenenfalls mit den entsprechenden (i) Lösungs-
mitteln und/oder (ii) Basen oder Säuren zu ihren Solvaten, Salzen und/oder Solvaten der
Salze umgesetzt.

5. Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten.
6. Verwendung einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien, Arteriosklerose, Restenose und Ischämien.
7. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem weiteren Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Cholesterin-senkende Statine, Cholesterin-Absorptionshemmer, HDL-erhöhende, Triglycerid-senkende und/oder Apolipoprotein B-senkende Substanzen, Oxidationshemmer und anti-entzündlich wirkende Verbindungen.
8. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, in Kombination mit einem inerten, nichttoxischen, pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff.
9. Arzneimittel nach Anspruch 7 oder 8 zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien, Arteriosklerose, Restenose und Ischämien.
10. Verfahren zur Behandlung und/oder Prävention von Dyslipidämien, Arteriosklerose, Restenose und Ischämien in Menschen und Tieren durch Verabreichung einer wirksamen Menge mindestens einer Verbindung, wie in einem der Ansprüche 1 bis 3 definiert, oder eines Arzneimittels, wie in einem der Ansprüche 7 bis 9 definiert.

Tetrahydrobenzo[d]azepin-2-on-Derivate und ihre Verwendung

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die vorliegende Anmeldung betrifft neue Tetrahydrobenzo[d]azepin-2-on-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung, ihre Verwendung zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten sowie ihre Verwendung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, vorzugsweise zur Behandlung und/oder Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen, insbesondere von Dyslipidämien, Arteriosklerose, Restenose und Ischämien.